

Université de Montréal

**Évaluation de l'utilisation et des coûts des soins de santé psychiatriques
associés à l'autisme au Québec et impact de l'usage des médicaments
psychoactifs dans la survenue de l'obésité chez les jeunes autistes.**

Caroline Croteau

Faculté de Pharmacie

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention
du grade de *philosophia doctor* (Ph.D.) en Sciences pharmaceutiques,
option médicament et santé des populations

Avril 2018

© Caroline Croteau, 2018

Jury:

Claudine Laurier, président-rapporteur

Sylvie Perreault, directrice de recherche

Laurent Mottron, co-directeur de recherche

Elham Rahme, examinateur externe

Pascale Abadie, membre du jury

Résumé

Introduction: L'optimisation de l'utilisation des soins de santé psychiatriques chez les jeunes autistes revêt une grande importance étant donné l'augmentation de la prévalence des cas diagnostiqués, les coûts associés pour le système de santé ainsi que l'impact potentiel et méconnu de l'usage hors indication de multiples médicaments psychoactifs sur la santé de ces jeunes à long terme. Dans cette perspective, trois études ont été réalisées afin 1) de caractériser l'évolution de l'utilisation des médicaments psychoactifs chez des jeunes autistes sur une période de 5 ans suivant leur diagnostic; 2) de décrire l'utilisation des soins de santé psychiatriques et les coûts directs associés chez ces jeunes pendant la même période; 3) d'évaluer l'association entre l'utilisation des médicaments psychoactifs et la survenue de l'obésité chez les jeunes autistes.

Méthodologie: Pour le premier et deuxième objectif, une cohorte de jeunes autistes nouvellement diagnostiqués (cas incidents), âgés de 25 ans ou moins entre 1998 et 2010 a été constituée à partir des banques de données médico-administratives du régime public d'assurance maladie du Québec (RAMQ). Chez les assurés du régime public d'assurance médicaments, l'utilisation des médicaments et polypharmacies psychoactives, des autres soins de santé psychiatriques payés à l'acte (hospitalisations, visites médicales) et les coûts qui leur étaient associés ont été évalués jusqu'à 5 ans suivant le diagnostic, ainsi que stratifiés par groupe d'âge. Les prédictors de l'usage des différentes classes de médicaments psychoactifs, des autres soins psychiatriques et des coûts associés ont été évalués. Pour le troisième objectif, une étude cas-témoin imbriquée dans une cohorte de jeunes autistes âgés de 18 ans et moins (cas prévalents), issue des banques de la RAMQ entre 1993 et 2011, a été menée afin d'identifier les facteurs associés à la survenue de l'obésité. Les facteurs considérés dans l'étude comprenaient le milieu de résidence, la prestation d'aide sociale, ainsi que la présence de comorbidités neuropsychiatriques. L'impact des différentes classes de médicaments psychoactives a été évalué et la courbe dose-réponse aux antipsychotiques atypiques a été explorée.

Résultats: Une cohorte de 2 989 jeunes autistes nouvellement diagnostiqués a été identifiée, dans la population couverte par le régime public d'assurance médicament. Dans cette cohorte,

l'utilisation de médicaments psychoactifs est passée de 35,6 % l'année précédant le premier diagnostic à 53,2 % 5 ans après le diagnostic. La prévalence de la polypharmacie psychoactive a également augmenté de 9 % à 22 % pendant cette période. L'âge et le temps écoulé depuis le diagnostic étaient fortement associés aux types et combinaisons de médicaments psychoactifs utilisés. Les autres services de soins de santé psychiatriques ont été évalués chez les 1 227 individus couverts par le régime public d'assurance médicaments de façon continue pendant cette même période. Le nombre annuel moyen de visites médicales psychiatriques payées à l'acte a diminué de plus de trois fois (7,5 vs 2,1; $p < 0,0001$) de la première à la cinquième année de suivi. Les hospitalisations psychiatriques ont aussi diminué mais représentaient les coûts les plus élevés par personne pendant cette même période (9 820 \$ CAD pour l'année 1 et 4 628 \$ CAD pour l'année 5; $p < 0,0001$). L'utilisation des différents soins de santé psychiatriques ainsi que les coûts associés variaient selon l'âge, la présence de comorbidités psychiatriques, la prestation d'aide sociale ainsi que l'utilisation de médicaments psychoactifs dans l'année précédant le diagnostic d'autisme. Spécifiquement, l'utilisation antérieure de médications psychoactives a été associée à une augmentation du coût des soins psychiatriques à 5 ans (OR: 1,71; IC 95%: 1,32-2,22). D'autre part, chez les 5 369 jeunes de la cohorte ayant reçu un diagnostic d'autisme avant l'âge de 18 ans, parmi les facteurs considérés, seule l'utilisation d'antipsychotiques atypiques a été associée à une augmentation de la survenue de l'obésité par rapport aux non utilisateurs. Un risque plus élevé a été observé avec des doses quotidiennes équivalentes de chlorpromazine ≥ 100 mg (RR: 2,20 IC 95% (1,00-4,84)). Chez les utilisateurs d'antipsychotiques atypiques, l'usage concomitant d'antidépresseurs (par exposition de 30 jours) a légèrement augmenté la probabilité d'obésité (RR: 1,08 IC 95% (1,01-1,15)).

Conclusion: L'analyse de l'usage des médications psychoactives et autres soins de santé psychiatriques en situation réelle dans notre cohorte de jeunes autistes met en évidence une utilisation importante de ressources pour le système de santé. L'utilisation croissante de médication psychoactive, qui pourrait aussi contribuer au problème d'obésité chez les jeunes autistes, contraste avec le manque de preuves soutenant l'utilisation de médicaments psychoactifs à long terme chez ces personnes. Cette pratique pourrait aussi être préoccupante si utilisée à la place d'autres modalités de traitement non pharmacologiques. Nos résultats

soulignent l'importance de réaliser des recherches afin d'identifier les approches thérapeutiques, médicamenteuses ou non, assurant une prise en charge optimale et à long terme. Ceci, tant dans une optique d'optimisation des ressources au niveau du système de santé que d'augmentation de la qualité de vie des personnes autistes et de leurs familles.

Mots clés: autisme, médication psychoactive, antipsychotiques, utilisation de soins de santé, psychiatrie, coûts, prédicteurs, obésité

Abstract

Introduction: Optimizing the use of psychiatric healthcare for young people with autism is of great importance because of the increased prevalence of diagnosed cases, the associated costs to the health system, and the potential and not well characterized impacts of the off-label use of multiple psychoactive medications on the health of these young people in the long term. In this perspective, three studies were conducted to 1) characterize the evolution in usage of psychoactive drugs in young people with autism over a period of 5 years following their diagnosis; 2) to describe psychiatric healthcare utilization and associated costs for these youths during the same time period; 3) to evaluate the association between the use of psychoactive drugs and the occurrence of obesity among autistic young people.

Methods: For the first and second objectives, a cohort of newly diagnosed autistic youth (incident cases), 25 years of age or younger between 1998 and 2010 was extracted from the medico-administrative databases of the Quebec Public Health Insurance Plan (RAMQ). For those covered by the public drug plan, the use of psychoactive drugs and polypharmacy, other psychiatric healthcare services paid on a fee for service basis (hospitalizations, medical visits) and their associated direct costs were evaluated up to 5 years after diagnosis, as well as stratified by age group. Predictors of the use of different classes of psychoactive drugs, other psychiatric healthcare services and associated costs were assessed. For the third objective, a nested case-control study was conducted in a cohort of young autistics aged 18 years and under (prevalent cases) identified from the RAMQ database between 1993 and 2011 to identify predictors of new-onset obesity. Potential predictors evaluated in this study included residential area, welfare status and the presence of other neuropsychiatric disorders. The impact of different classes of psychoactive medications was evaluated and the dose-response curve for atypical antipsychotics was explored.

Results: A cohort of 2,989 newly diagnosed autistic youths, covered by the public drug plan, was identified. In this cohort, the prevalence of psychoactive drug use increased from 35.6% in the year preceding the first diagnosis to 53.2% 5 years after diagnosis. The prevalence of psychoactive polypharmacy also increased from 9% to 22% during this period. Age and time since diagnosis were strongly associated with the types and combinations of psychoactive

drugs prescribed. Use of other psychiatric healthcare services was evaluated in the 1,227 individuals who were continuously covered under the public drug plan during this same period. The average annual number of annual psychiatric medical visits reimbursed on a fee-for-service basis decreased more than three-fold (7.5 vs 2.1 visits; $p < 0.0001$) from the first to the fifth year of follow-up. Psychiatric hospitalizations also decreased but represented the highest costs per person (CAD \$ 9,820 for year 1 and CAD \$ 4,628 for year 5; $p < 0.0001$) during that same period. Psychiatric healthcare utilization and associated costs varied according age, the presence of psychiatric comorbidities, welfare status and use of psychoactive drugs in the year preceding autism diagnosis. Specifically, previous use of psychoactive medications was associated with an increase in psychiatric healthcare costs at 5 years (OR: 1.71, 95% CI: 1.32-2.22). Among the 5,369 young people diagnosed with autism before the age of 18, of the potential predictors studied, only the use of atypical antipsychotics was associated with an increased risk of obesity compared to non-users. Higher risk was observed with chlorpromazine equivalent daily doses $\geq 100\text{mg}$ (RR:2.20 95%CI (1.00-4.84)). Among atypical antipsychotic users, concomitant antidepressants (per 30-day exposure) also increased the probability slightly (RR:1.08 95%CI (1.01-1.15)).

Conclusion: Based on real-world data, among individuals covered by the public drug plan, the analysis of psychoactive medications and other psychiatric healthcare utilization by autistic youths highlights important resource implications for the health system. The increasing use of psychoactive medications, which could also contribute to obesity issues among young people with autism, contrasts with the paucity of evidence supporting long term psychoactive medication use in these children. This practice could be of concern if used in lieu of other non-pharmacological treatment modalities. Our results underline the importance of carrying out research to identify drug and non-drug therapeutic approaches that provide optimal, long term care. This, in terms of optimizing resources for the healthcare system and increasing the quality of life of people with autism and their families.

Key words: autism, psychoactive medication, antipsychotics, healthcare utilization, psychiatry, costs, predictors, obesity

Table des matières

Résumé	i
Abstract.....	iv
Table des matières.....	vi
Liste des tableaux.....	xii
Liste des figures.....	xiii
Liste des sigles	xiv
Liste des abréviations et symboles.....	xvii
Remerciements	xix
Chapitre I : Introduction	1
Chapitre II : Recension des écrits - Autisme.....	3
2.1 Autisme et trouble du spectre de l'autisme.....	3
2.1.1 Perspective sur l'évolution du concept de l'autisme.....	3
2.1.2 Trouble du spectre de l'autisme.....	5
2.1.3 Diagnostic et outils d'évaluation	6
2.1.4 Autres catégorisations de l'autisme	9
2.2 Prévalence de l'autisme	10
2.2.1 Épidémiologie	10
2.2.2 Validité des diagnostics dans les bases de données	12
2.3 Étiologie de l'autisme	16
2.3.1 Facteurs génétiques.....	16
2.3.2 Les facteurs environnementaux	19
2.4 Comorbidités associées.....	24
2.4.1 Comorbidités psychiatriques et psychologiques.....	25
2.4.2 Comorbidités neurodéveloppementales et neurologiques	30
2.4.3 Comorbidités physiologiques et cardio-métaboliques.....	33
2.5 Données de santé publique au Canada et au Québec	41
En résumé.....	44
Chapitre III : Recension des écrits - Traitements, thérapies et interventions	46
3.1 Médicaments psychoactifs.....	47
3.1.1 Classes de médicaments psychoactifs.....	48
3.1.2 Antipsychotiques.....	49
3.1.3 Antidépresseurs et anxiolytiques	51

3.1.4	Médicaments pour le TDAH.....	53
3.1.5	Anticonvulsivants et stabilisateurs de l'humeur	54
3.1.6	Innocuité cardio-métabolique des médicaments psychoactifs.....	56
3.2	Traitements complémentaires et alternatifs	62
3.2.1	Produits naturels et suppléments.....	62
3.2.2	Médicaments visant l'équilibre excitation / inhibition centrale.....	64
3.2.3	Traitements alternatifs	65
3.2.4	Traitements controversés	66
3.3	Interventions psychothérapeutiques et de réadaptation	68
3.3.1	Interventions comportementales	68
3.3.2	Autres modèles d'interventions psychosociales	69
	En résumé.....	70
Chapitre IV : Recension des écrits - Utilisation et coûts des soins de santé en autisme...		72
4.1	Enfants et adolescents	73
4.1.1	Utilisation globale des soins médicaux et non médicaux	73
4.1.2	Hospitalisation psychiatrique.....	75
4.1.3	Visites aux urgences	77
4.1.4	Médicaments psychoactifs.....	78
4.1.5	Évolution de l'utilisation des soins de santé avec l'âge.....	79
4.2	Utilisation des soins médicaux par les adultes.....	80
4.3	Utilisation des soins de santé au Canada	82
4.3.1	Données québécoises	84
4.4	Coûts des soins de santé des individus autistes	87
4.4.1	L'exemple des études américaines.....	87
4.4.2	Influence des assurances santé.....	90
4.4.3	Influence des caractéristiques individuelles.....	91
4.5	Impact socio-économique de l'autisme	94
4.5.1	L'exemple des études américaines.....	94
4.6	Système de soins au Canada et au Québec	96
	En résumé.....	98
Chapitre V : Objectifs de la recherche		100

5.1	Premier axe de recherche – Autisme et médication psychoactive	100
5.1.1	Objectif général.....	100
5.1.2	Objectifs spécifiques.....	100
5.1.3	Objectif secondaire	100
5.2	Deuxième axe de recherche – Autisme, soins de santé psychiatriques et coûts	100
5.2.1	Objectif général.....	100
5.2.2	Objectifs spécifiques.....	101
5.3	Troisième axe de recherche – Autisme et obésité.....	101
5.3.1	Objectif général.....	101
5.3.2	Objectifs spécifiques.....	101
Chapitre VI : Méthodologie		103
6.1	Sources de données	103
6.1.1	Banques de données administratives de la RAMQ.....	103
6.1.2	Banques de données de MED-ÉCHO	104
6.2	Méthodologie du premier axe de recherche.....	104
6.2.1	Définition de la cohorte	104
6.2.2	Fin de suivi.....	105
6.2.3	Mesure de l'exposition à la médication psychoactive	105
6.2.4	Facteurs associés à l'utilisation de médication psychoactive dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte.....	107
6.2.5	Analyses statistiques	108
6.3	Méthodologie du second axe de recherche	108
6.3.1	Définition de la cohorte	108
6.3.2	Fin de suivi.....	109
6.3.3	Utilisation de la médication psychoactive avant l'entrée dans la cohorte	109
6.3.4	Définition des issues	109
6.3.5	Prédicteurs de l'usage des soins de santé psychiatriques et des coûts.....	110
6.3.6	Analyses statistiques	111
6.3.7	Analyses de sensibilité.....	111
6.4	Méthodologie du troisième axe de recherche	112
6.4.1	Définition de la cohorte	112

6.4.2 Fin du suivi	112
6.4.3 Définition des cas et témoins	112
6.4.4 Mesure de l'exposition à la médication psychoactive	113
6.4.5 Facteurs associés à la survenue de l'obésité	115
6.4.6 Analyses statistiques	116
Chapitre VII : Résultats - Manuscrits	117
7.1 Increase in psychoactive drug prescriptions in the years following autism spectrum diagnosis: a population-based cohort study	118
Abstract	119
Introduction.....	120
Methods.....	121
Results.....	124
Discussion	126
Conclusion	129
Figures and tables	131
References.....	136
Résultats additionnels	141
7.2 Use, costs, and predictors of psychiatric healthcare services following autism spectrum diagnosis: a population-based cohort study	145
Abstract	146
Introduction.....	147
Methods.....	148
Results.....	151
Discussion	154
Conclusion	158
Figures and tables	159
References.....	167
Résultats additionnels	172
7.3 Impact of psychoactive drug use on developing obesity among children and adolescents with autism spectrum diagnosis: a nested case-control study.....	181
Abstract	182

Introduction.....	183
Methods.....	184
Results.....	187
Discussion.....	189
Conclusion	193
Figures and tables	194
References.....	202
Résultats additionnels	206
Chapitre VIII Discussion et perspectives.....	209
8.1 Revue des résultats obtenus et contribution à l'avancement des connaissances	209
8.1.1 Discussion spécifique axe 1 – Autisme et médication psychoactive.....	209
8.1.2 Discussion spécifique axe 2 – Autisme, soins de santé psychiatriques et coûts....	211
8.1.3 Discussion spécifique axe 3 – Autisme et obésité	214
8.2 Évaluation de la validité interne du programme de recherche.....	216
8.2.1 Source des données	216
8.2.2 Sélection de la population à l'étude.....	217
8.2.3 Utilisation de médication psychoactive	218
8.2.4 Utilisation des soins de santé psychiatriques et coûts associés.....	221
8.2.5 Mesure de l'obésité.....	224
8.2.6 Prédicteurs, variables d'ajustement et confondants potentiels	225
8.3 Évaluation de la validité externe du programme de recherche	227
8.4 Propositions d'amélioration et piste de travaux futurs	229
8.5 Perspectives et besoins au niveau la recherche.....	232
8.5.1 Reconnaissance gouvernementale et services au Québec.....	233
8.5.2 Recommandations de l'INESSS	234
8.5.3 Besoins au niveau de la recherche	237
8.6 Conclusion	239
Annexe 1.....	241
Tableau comparatif du diagnostic de l'autisme selon le DSM-IV-TR et le DSM-5.....	241
Annexe 1A Critères diagnostics spécifiques de l'autisme.....	244
Annexe 1B Classification et critères de sévérité des symptômes selon le DSM-5.....	247

Annexe 2.....	248
Tableau récapitulatif des études sur le surpoids et l'obésité chez les individus autistes	248
Annexe 3.....	259
Tableau récapitulatif des études sur l'usage des médicaments psychoactifs chez les individus autistes	259
Bibliographie	285

Liste des tableaux

Tableau I: Médicaments psychoactifs utilisés dans le contexte de l'autisme.....	49
Tableau II : Utilisation de médication psychoactive chez les autistes de 2 à 17 ans assurés par le RPAM en 2010.....	85
Tableau III : Utilisation des soins de santé psychiatriques chez les autistes de 1 à 24 ans au Québec en 2014-2015	86
Tableau IV : Estimations du coût des soins de santé des individus autistes aux É.-U	89
Tableau V : Utilisation et coût des services de santé chez les autistes de 3 à 20 ans assurés avec Medicaid en 2005	93
Tableau VI : Description des médicaments composant chacune des classes de médication psychoactive.....	106

Liste des figures

Figure 1: Comorbidités associées à l'autisme.	24
Figure 2: Exemples d'usage concomitant pour l'évaluation de la polypharmacie.	107
Figure 3: Exemples d'exposition cumulative.	114

Liste des sigles

ABA : Applied Behavior Analysis

ACI-PL : Autism Comorbidity Interview - Present and Lifetime Version

ACTSA : Alliance Canadienne des Troubles du Spectre Autistique

ADDM : Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADI-R : Autism Diagnostic Interview-Revised

ADOS : Autism Diagnostic Observation Schedule

AHFS : American Hospital Formulary System

AHRQ : Agency for Healthcare Research and Quality

APA : American Psychiatric Association

BISCUIT : Baby and Infant Screen for Children with Autism Traits

BPC : Biphényles polychlorés

CAPA : Child and Adolescent Psychiatric Assessment

CARS : Childhood Autism Rating Scale

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CIM: Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes

CISSS : Centres intégrés de santé et de services sociaux

CIUSSS : Centres intégrés universitaires de santé et de services sociaux

CLSC : Centres locaux de services communautaires

CNV: Copy number variants

CRDITED : Centres de réadaptation en déficience intellectuelle et troubles envahissants du développement

CRDP : Centres de réadaptation en déficience physique

DI : Déficience intellectuelle

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ESDM : Early Start Denver Model

FDA : Food and Drug Administration

FMR 1 : Fragility Mental Retardation 1

GABA : Gamma-aminobutyric acid
 GLRA2 : Glycine receptor alpha 2
 HDL : High Density Lipoprotein
 IC: Intervalle de confiance
 ICD : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
 ICI : Intervention comportementale intensive
 IMC : Indice de masse corporelle
 INESSS : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux du Québec
 ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
 KP : Kaiser Permanente Medical Care Program
 LDL : Low Density Lipoprotein
 MECP2 : Methyl-CpG binding protein 2
 MEPS : Medical Expenditure Panel Survey
 MHRN : Mental Health Research Network
 MSSS : Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec
 NF1 : Neurofibromine 1
 NLGN3/4 : Neuroligine 3 et 4
 NMDA : N-méthyl-D-aspartate
 NRXN1/3 : Neurexine 1 et 3
 OBH : Oxygénothérapie hyperbare
 OR : Odds Ratio
 PAPA : Preschool Age Psychiatric Assessment
 PACT : Preschool Autism Communication Trial
 PDD-MRS : Pervasive Developmental Disorder in Mentally Retarded Persons
 PIB : Produit intérieur brut
 RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec
 RPAM : Régime public d'assurance médicaments du Québec
 RR : Rate Ratio
 SGA : Second Generation Antipsychotic
 SNV : Single nucleotide variants
 SISMACQ : Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec

STSA : Sans trouble du spectre de l'autisme

TDAAH : Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

TEACCH : Treatment and Education of Autistic and Related Communication-Handicapped Children

TED : Troubles envahissants du développement

TOC : Trouble obsessionnel compulsif

TOP : Le trouble oppositionnel avec provocation

TSA : Trouble du spectre de l'autisme

TSC1/2 : Tuberous sclerosis 1 et 2

SCID: Structured Clinical Interview for DSM-IV Childhood Disorders

SHANK2/3 : SH3 and multiple ankyrin repeat domains 2 et 3

Liste des abréviations et symboles

All. : Allemagne

Can. : Canada

É.-U. : États-Unis

IL : Illinois

NY : New York

Qc : Québec

R.-U. : Royaume-Uni

Rx : Prescription

TX : Texas

© : Copyright, tous droits réservés

\$: dollar

\$ CA/US : dollar canadien/américain

G\$: Milliard de dollars

M\$: Million de dollars

® : Marque de commerce déposée

À mes trois hommes

Remerciements

Un retour aux études n'est jamais chose simple... Entamer un doctorat à l'aube de mes 40 ans aura été une aventure enrichissante qui me voit près de 8 ans plus tard, privilégiée d'avoir pu compter sur bon nombre de personnes qui m'ont appuyée tout au long de ce projet.

Je veux remercier tout particulièrement Dre Sylvie Perreault, ma directrice de doctorat, pour son ouverture à superviser une étudiante à temps partiel, mais aussi pour son encadrement, sa générosité à partager son savoir et expertise en recherche ainsi que pour sa grande disponibilité malgré de multiples responsabilités et horaire des plus chargés. Je suis très reconnaissante de la grande confiance qu'elle m'a accordée pour la réalisation des différentes étapes de mon programme de recherche.

Je remercie également mon co-directeur Dr Laurent Mottron pour sa rigueur scientifique et son expertise clinique dans le domaine de l'autisme. Il y a plusieurs années, sa vision de l'autisme fut pour moi des plus éclairantes et pour ceci, je lui suis aussi sincèrement reconnaissante. Je dois de plus remercier Dre Jean-Eric Tarride, membre de mon comité consultatif, pour ses judicieux conseils et les Dres Nancy Presse, Leila Ben Amor et Drigissa Ilies pour leur collaboration aux différentes publications.

Un merci tout particulier à Marc Dorais pour le partage de son expertise avec les bases de données de la RAMQ ainsi que dans l'analyse de données à l'aide de SAS. Sa grande générosité et disponibilité (à toute heure) ont été des plus précieuses. Merci à Paula Rouhana, David Gagné et Rébecca Fénelon pour leur aide avec la recherche de littérature et/ou le formatage. Sincères remerciements aussi aux membres du jury d'avoir accepté de réviser cette thèse ainsi que pour leurs commentaires constructifs.

Je remercie également mon employeur, Pfizer Canada, de sa confiance et flexibilité m'ayant permis de conjuguer travail et études ainsi que les membres de mon équipe pour leurs encouragements et compréhension face à mon horaire parfois particulier.

En terminant, bien que l'amour se multiplie, le temps lui, se divise... j'adresse donc toute mon affection et gratitude à ma famille. À mes parents si présents et encourageants; à mes deux merveilleux garçons: Julien qui a inspiré cette aventure et Antoine qui l'a ensoleillé; ainsi qu'à Marc, mon conjoint et complice dans cet ambitieux projet. Sans votre patience,

soutien et amour rien de tout ceci n'aurait été possible. Et oui les frérots, maman va maintenant pouvoir venir jouer ☺.

Chapitre I : Introduction

L'autisme est une condition dont la prévalence croît de façon constante. Les chiffres ont plus que doublé depuis le début des années 1990 et atteignent maintenant 1 à 2 % de la population mondiale (1). Des études canadiennes rapportent une prévalence compatible avec ces résultats (2, 3).

L'autisme est une condition présente toute la vie durant (*life-long condition*) (4). Elle est caractérisée, à divers degrés (spectre), par des altérations de l'interaction sociale, de la communication verbale et non verbale, de l'imagination et de la variété des comportements et intérêts (5). En outre, les personnes autistes souffrent souvent de troubles psychiatriques concomitants, ce qui peut d'autant plus nuire à leur fonctionnement psychosocial (6). Aucun traitement à visée curative n'est disponible pour cette condition. Les objectifs de traitement se concentrent généralement sur l'amélioration des déficits au niveau de la communication, des interactions sociales et des comportements restreints afin d'aider ces individus à développer un plus grand niveau de fonctionnement et d'indépendance (7).

En ce qui a trait aux options de traitement, la psychothérapie (principalement axée sur les approches comportementales) et la pharmacothérapie jouent un rôle important (7). Dans un contexte où les options thérapeutiques non pharmacologiques demeurent limitées, les médicaments psychoactifs sont fréquemment utilisés dans le traitement des personnes autistes (8, 9). Selon différentes études nord-américaines et européennes, jusqu'à 80% des personnes autistes utiliseraient ces médicaments (9). Or, plusieurs publications soulignent le manque de données probantes soutenant l'efficacité et l'innocuité de ces traitements dans le contexte de l'autisme (10, 11). Le ratio risque/bénéfice des antipsychotiques de 2^{ième} génération est particulièrement d'intérêt vu leur impact potentiel au niveau métabolique (10). De plus, l'augmentation du nombre de personnes diagnostiquées, combinée à leurs comorbidités psychiatriques significatives, conduit à un usage important de soins psychiatriques et à des coûts de soins de santé élevés (12).

Fort de ces conclusions basées sur des données provenant de divers pays, et dans un contexte de données canadiennes limitées, le présent programme de recherche a donc été entrepris afin d'évaluer la situation au Québec. L'objectif principal de ce programme est

d'évaluer l'utilisation des médicaments psychoactifs, leur impact métabolique ainsi que les coûts associés à l'utilisation des différents services de soins de santé psychiatriques chez les jeunes autistes pour le réseau public de soins québécois. Ce programme comporte 3 axes de recherche, le *premier* visera à établir les profils d'utilisation et l'évolution de la prise de médicaments psychoactifs selon l'âge et les caractéristiques des individus autistes nouvellement diagnostiqués. Le *deuxième* axe consistera en une évaluation de l'utilisation des différents soins de santé psychiatriques ainsi qu'une estimation des coûts selon le cours naturel de cette condition, pour le système de soins de santé public de la province de Québec. Finalement le *troisième* axe évaluera l'impact de l'utilisation des médicaments psychoactifs chez les enfants et adolescents autistes sur le risque de développer de l'obésité.

Il importe que les décideurs et les professionnels de la santé soient sensibilisés à cette problématique de recherche. De par les informations mises en lumière par ce projet, il est souhaité que l'on puisse ultimement venir en aide aux différents intervenants du réseau de soins de santé public ainsi qu'aux familles en identifiant des pistes de solution visant une prise en charge optimale du nombre croissant d'enfants présentant cette condition.

Chapitre II : Recension des écrits - Autisme

2.1 Autisme et trouble du spectre de l'autisme

2.1.1 Perspective sur l'évolution du concept de l'autisme

La première description du concept de l'autisme remonte aux travaux de Leo Kanner publiés en 1943 sous le titre *Autistic disturbances of affective contact* (13). Ces travaux ont identifié un nouveau type de condition chez 11 enfants qui présentaient des caractéristiques similaires, principalement l'isolation sociale (aloneness/autism) et la résistance au changement (sameness), mais aussi un retard dans le développement du langage, l'obsessivité, la stéréotypie et l'écholalie. Kanner suggèrait déjà à cette époque que ces enfants présentaient une incapacité pathologique innée à établir des relations affectives normales, notamment en raison d'une éducation « froide et distante » (source d'angoisse du changement, selon lui) (13). La position de Kanner sur cet élément a toutefois évolué vers les causes biologiques, ce qui l'a conduit à inclure davantage les parents dans les efforts thérapeutiques (14). Néanmoins, la condition sévère d'autisme infantile, également nommée « autisme de Kanner », qu'il a fait connaître sera longtemps considérée comme une forme distincte de schizophrénie chez l'enfant (15, 16).

Le terme *autism* (de la racine grecque *autos* « le soi » ou « soi-même ») (15, 17) a été inventé par le psychiatre Eugen Bleuler afin de nommer le phénomène de repli sur soi qui est souvent observé chez les personnes atteintes de schizophrénie. Peu de temps après les travaux de Kanner, Hans Asperger a repris ce même terme afin de décrire des symptômes similaires d'isolation sociale chez un groupe de garçons qui ne démontraient pas de retard langagier mais plutôt un grand intérêt envers des sujets déterminés (18, 19). La diathèse de ces garçons faite par Hans Asperger conduira éventuellement à l'identification du « syndrome d'Asperger » (20).

Il faudra attendre la fin des années 1970 pour que des critères diagnostiques plus précis soient proposés dans la littérature (21, 22). Ces critères permettaient notamment de mettre davantage l'accent sur les distinctions entre les symptômes précoces de l'autisme et ceux résultant d'une déficience intellectuelle (DI). Toutefois, ce n'est qu'avec la parution en 1980

de la troisième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3th edition*; DSM-III) de l'Association Américaine de Psychiatrie (APA) que l'« autisme infantile » fut formellement reconnu (23). Classée parmi les « troubles globaux du développement » (*pervasive developmental disorders*), ce désordre catégorie était défini par six critères (p. ex. présence de troubles du développement langagier, manque d'intérêt envers les autres) qui devaient tous être rencontrés pour qu'un diagnostic soit formellement établi.

Cette approche prototypique fut ensuite remplacée par une description catégorielle plus large et plus flexible des critères diagnostiques dans la version révisée du DSM-III (DSM-III-R, 1987) (24). Le DSM-III-R décrivait alors 16 symptômes spécifiques du « trouble de l'autisme » retrouvés dans trois grands domaines de dysfonctions psychopathologiques, soit les altérations qualitatives des interactions sociales, les altérations qualitatives de la communication et les intérêts et les comportements restreints, répétitifs et stéréotypés.

La classification du trouble autistique parmi les « troubles envahissants du développement » et l'approche catégorielle des symptômes ont été conservées dans le DSM-IV (1994) et sa version révisée (DSM-IV-TR, 2000) (25, 26). Toutefois, le DSM-IV établit un nouvel ensemble diagnostique regroupant cinq désordres du développement parmi les troubles envahissants du développement (TED), soit 1) le trouble autistique; 2) le syndrome d'Asperger; 3) le syndrome de Rett; 4) le trouble désintégratif de l'enfance; et 5) le TED non spécifié.

Le système diagnostique et la nomenclature des TED présentés dans le DSM-IV peuvent toutefois s'avérer peu pratiques vis-à-vis de la grande variabilité des symptômes et des conditions de santé comorbides retrouvées chez les personnes atteintes (27). Une des principales critiques de ce système est que le recours au jugement des cliniciens rend la méthode qualitative d'évaluation des symptômes moins rigoureuse dans le diagnostic des différents sous-types de TED (28, 29). Par exemple, Mahjouri et Lord (2012) notent dans un article que l'évaluation difficile du niveau de langage chez les jeunes enfants occasionnait des disparités dans la façon dont le syndrome d'Asperger était identifié par les cliniciens (27). De plus, considérant que certaines études épidémiologiques avaient observé une fréquence plus

élevée des diagnostics de TED non spécifié, Mahjouri et Lord ont émis des doutes sur la validité de la définition du trouble autistique dans le DSM-IV.

2.1.2 Trouble du spectre de l'autisme

Afin de fournir des critères plus objectifs aux cliniciens / chercheurs et d'améliorer la spécificité des critères susmentionnés, l'APA a proposé en 2009 une nouvelle définition du « trouble du spectre de l'autisme » (TSA) (5), laquelle a été adoptée officiellement dans la cinquième et dernière édition du DSM (DSM-5, 2013). Ce changement introduit la notion de « spectre » afin de représenter le caractère continu des symptômes autistiques

Selon le DSM-5, le TSA constitue une seule catégorie qui englobe le trouble autistique, le syndrome d'Asperger, le trouble désintégratif de l'enfance et le TED non spécifié. Quant au syndrome de Rett, il est maintenant considéré comme une condition génétique qui doit être spécifiée lors du diagnostic (5). Le DSM-5 regroupe également les domaines des symptômes « altérations des interactions sociales » et « altérations de la communication » au sein d'un même ensemble de symptômes psychopathologiques, et ce afin d'éliminer les distinctions arbitraires entre les critères symptomatologiques des altérations sociales et de la communication (30), ainsi que le nombre de constructions diagnostiques possibles par rapport à la classification du DSM-IV (31).

Le DSM-5 associe donc le TSA à deux grands domaines psychopathologiques, soit 1) les altérations persistantes de la communication et des interactions sociales; et 2) les comportements, activités et intérêts restreints ou répétitifs (5). Ces deux grands domaines comportent chacun trois niveaux de sévérité en fonction du soutien que nécessitent les individus. Selon L'APA, comme presque tous les enfants présentant un trouble autistique ou un syndrome d'Asperger selon le DSM-IV satisfont également aux critères du DSM-5, il n'est pas nécessaire de les diagnostiquer à nouveau (32). L'utilisation de TSA comme terminologie de référence au Québec est recommandée par le Collège des médecins et l'Ordre des psychologues du Québec depuis 2012 (33).

Des critiques ont néanmoins été soulevées par rapport au système diagnostique du TSA dans le DSM-5 (30, 34), la principale étant que plusieurs diagnostics de TED ne satisfont pas aux critères du TSA. Une méta-analyse réalisée par Bennet et Goodall (2016) et portant sur les

résultats de 24 études publiées avant novembre 2015 rapporte que 63 % des individus diagnostiqués avec un TED d'après le DSM-IV-TR ont également été diagnostiqués avec un TSA selon le DSM-5 (35). Dans ce cas, il semble que la plupart des diagnostics de trouble autistique soient reconnus, mais que la majorité de ceux de TED non spécifié et de syndrome d'Asperger ne satisfont pas les critères du TSA. Le DSM-5 répond en partie au problème concernant les diagnostics de TED non spécifié en introduisant le «trouble de la communication sociale pragmatique» comme une condition distincte parmi les troubles neurodéveloppementaux (30, 36). Ce diagnostic concerne les individus qui ont des symptômes similaires dans le domaine des communications sociales (verbales et non verbales), mais ne présentent pas de symptômes au niveau des intérêts et des comportements restreints ou répétitifs. Cependant, la substitution des diagnostics de TED en celui du trouble de la communication sociale pragmatique a été peu étudiée et n'explique pas nécessairement pourquoi des diagnostics de TED non spécifié ne sont pas reconnus comme un TSA par le DSM-5 (37, 38).

2.1.3 Diagnostic et outils d'évaluation

L'autisme est classifié comme un désordre neurodéveloppemental caractérisé à divers degrés par des altérations de l'interaction sociale, de la communication verbale et non verbale, de l'imagination, et de la variété des comportements et intérêts (5). Les symptômes autistiques émergent tôt durant le développement des enfants, généralement entre 12 à 24 mois (ou plus tard lorsqu'ils sont subtils) (15). De plus, l'autisme est souvent associé à un retard de langage, à la déficience intellectuelle, à des altérations au niveau sensoriel ainsi qu'à la coordination motrice et/ou à d'autres conditions concomitantes (p. ex. d'ordre génétique, psychiatrique, etc.) (5).

L'évaluation juste des caractéristiques de chaque enfant autiste est essentielle afin de mieux cibler les efforts thérapeutiques (5, 33). Toutefois, les symptômes de plusieurs troubles neurologiques et psychiatriques s'apparentent à ceux du TSA et/ou exacerbent ces derniers, ce qui peut considérablement compliquer le diagnostic lorsqu'il y a un chevauchement d'entités cliniques (33, 39).

2.1.3.1 Évaluation diagnostique dans les DSM-IV et DSM-5

L'évaluation des symptômes psychopathologiques du TSA présentée dans le DSM-5 doit tenir compte des niveaux cognitif et de développement des individus. Elle doit aussi permettre de différencier ces symptômes de ceux causés par d'autres conditions de santé (5). Par rapport aux critères diagnostiques du DSM-IV, ceux du DSM-5 ont entre autres pour objectif de faciliter la caractérisation des variations dans les manifestations du TSA en fonction des différentes combinaisons de comorbidités possibles (40). Pour qu'un diagnostic de TSA soit établi, les individus doivent satisfaire des critères spécifiques au niveau de la communication et des interactions sociales ainsi qu'au niveau des comportements, intérêts et activités à caractère restreint et répétitif. L'annexe 1 présente ces différents critères ainsi qu'une comparaison des critères diagnostiques selon le DSM-IV-TR et le DSM-5 (5, 26, 41). Selon le DSM-5, l'évaluation doit ensuite établir le sous-type de TSA selon le niveau de sévérité des symptômes dans les deux grands domaines psychopathologiques en utilisant les critères présentés dans le tableau 1b de l'annexe 1.

2.1.3.2 Les outils d'évaluation standardisés

Les outils d'évaluation standardisés sont utilisés afin d'évaluer les caractéristiques et les symptômes des individus autistes et d'établir un diagnostic.

L'ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*) est probablement l'échelle d'observation de l'autisme la plus utilisée. Elle permet de prédire la capacité d'adaptation sociale et le niveau d'autonomie des sujets enfants, adolescents ou adultes (42). Le processus d'évaluation est arrimé aux critères diagnostiques du DSM-IV et doit être administré avec rigueur par un professionnel lors d'une entrevue semi-structurée. Durant cette entrevue, des outils psychométriques standardisés (modules) permettent d'évaluer les capacités adaptatives, verbales et intellectuelles du sujet (enfant, adolescent ou adulte) (42, 43). L'examineur recueille également des informations sur les habiletés de communication, de socialisation et de jeu ainsi que sur les comportements répétitifs et stéréotypés (42). Des tests additionnels de quotient intellectuel (QI) permettent de faire des observations qualitatives afin de mieux caractériser l'autisme des individus et de déterminer le niveau de fonctionnement des sujets étant donné que le retard mental représente souvent une combinaison de déficits cognitifs et

adaptatifs. Finalement, une évaluation neuropsychologique est parfois utilisée pour compléter l'analyse (42).

Certains outils d'évaluation comme l'ADOS et l'ADOS-2 (une version améliorée, plus spécifique, de l'ADOS) peuvent être calibrés pour mesurer la sévérité du TSA (44-46). Cette calibration vise à assurer une meilleure comparabilité des pointages obtenus par les évaluations effectuées à différentes périodes développementales et avec différents modules (46). Cela serait également plus pratique pour prédire l'évolution de la capacité d'adaptation dans le temps ainsi que pour mesurer l'influence des atypies sur les problèmes comportementaux, les relations avec les pairs et la réussite scolaire.

Parmi les autres outils couramment utilisés, on retrouve l'ADI-R (*Autism Diagnostic Interview-Revised*) (47). L'ADI-R est basé sur les critères du DSM-IV et de la Classification internationale des Maladies (CIM), 10e Révision (CIM-10) de l'Organisation mondiale de la santé (48). Cet outil d'évaluation peut être utilisé chez les enfants (âge mental ≥ 18 mois) et les individus plus âgés (47, 49). L'ADI-R est utilisé dans le cadre d'une entrevue avec des parents, entrevue qui vise à recueillir des informations sur les interactions sociales, les aptitudes langagières et les comportements répétitifs ou stéréotypés de leur enfant-sujet (lequel est absent). Les réponses aux questions sont notées selon une échelle préétablie, puis analysées par un algorithme. Un diagnostic d'autisme n'est formulé que si le pointage dans les trois domaines de symptômes évalués rencontre le seuil minimum déterminé. L'algorithme de l'ADI-R a également été révisé pour augmenter la sensibilité des diagnostics chez les jeunes enfants (49).

Il existe d'autres outils qui s'adressent à des groupes spécifiques (50-52). Par exemple, le CARS (*Childhood Autism Rating Scale*) a été développé pour distinguer l'autisme infantile des autres conditions développementales apparentées chez les jeunes enfants (50) alors que le PDD-MRS (*Pervasive Developmental Disorder in Mentally Retarded Persons*) est une classification qui sert à reconnaître et à évaluer l'autisme chez les personnes atteintes de déficience intellectuelle (DI) (51). Il faut toutefois mentionner que les outils d'évaluation susmentionnés ne sont pas indispensables à l'établissement d'un diagnostic (42).

2.1.4 Autres catégorisations de l'autisme

2.1.4.1 Autisme de bas niveau et de haut niveau

L'autisme est parfois défini comme étant « de bas niveau » ou « de haut niveau » en fonction du degré d'aptitude intellectuelle des personnes atteintes. Dans ce cas, l'expression « de haut niveau » désigne les autistes sans déficience intellectuelle (DI; $QI \geq 70$) (53). Cette dichotomisation est apparue durant les années 1980 suite à la constatation du fait qu'une proportion non négligeable d'autistes présentait un QI normal (54-56).

Cette classification en fonction du QI est généralement considérée comme un indicateur pronostic de la sévérité de l'autisme (57). En effet, les individus ayant un QI inférieur à 70 (« bas niveau » de fonctionnement cognitif) sont plus portés à l'automutilation, à la stéréotypie et aux comportements autistiques prototypiques (58). Cependant, le niveau de fonctionnement cognitif et la sévérité de l'autisme ne sont pas nécessairement reliés puisque certains autistes de bas niveau ne sont que légèrement affectés par les symptômes autistiques. À l'opposé, des autistes avec des QI très élevés et/ou des talents exceptionnels (comme une grande facilité à apprendre des langues étrangères, par exemple) peuvent être très handicapés par la sévérité de leurs symptômes (55, 59). Qui plus est, la présence d'un talent exceptionnel peut accroître l'écart par rapport à la normalité et donner l'impression d'un autisme plus sévère. Néanmoins, une telle situation n'est pas toujours associée à un mauvais pronostic de fonctionnalité, les talents particuliers pouvant représenter des forces dans certains types de tâches et de fonctions (59).

2.1.4.2 Autisme syndromique et prototypique

Il existe également une autre vision de l'autisme selon laquelle les personnes atteintes devraient davantage être perçues comme étant différentes plutôt que comme des malades à traiter (59, 60). On peut distinguer deux catégories d'autisme chez les enfants non verbaux : le syndromique qui est associé à la DI (verbal et non verbal), et le prototypique, chez les enfants qui ont une intelligence non verbale normale et qui acquièrent le langage vers l'âge de 4 à 5 ans. L'autisme prototypique ressemble à la description initiale de Kanner et est caractérisé par le « surfonctionnement perceptif », un concept référant à la façon dont les personnes autistes

traitent l'information (60). De ce point de vue, les particularités autistiques peuvent constituer des forces plus que des handicaps.

Certains estiment que la prévalence réelle de la DI dans l'autisme serait beaucoup plus basse que les taux rapportés dans la littérature (59) et que plusieurs autistes prototypiques possèderaient une intelligence et des aptitudes mésestimées. La meilleure approche avec ces enfants serait donc d'encourager les apprentissages et le développement des compétences selon leurs prédispositions, et ce, sans chercher à supprimer les traits autistiques ou à forcer le développement du langage (60).

2.2 Prévalence de l'autisme

2.2.1 Épidémiologie

Une revue systématique des données épidémiologiques effectuée par Elsabbagh et coll. (2012) a révélé que 1 à 2 % de la population mondiale serait atteinte d'autisme (ou autres TED) (1). Cette estimation est cohérente avec celle de 60 à 70 par 10 000 de Fombonne (2009) qui elle est légèrement inférieure à celle de 76 par 10 000 de Baxter et coll. (2015) pour l'année 2010 (61, 62). De plus, les garçons présentent habituellement une prévalence de quatre à cinq fois supérieure à celle des filles (1, 63), mais ce ratio tend à s'atténuer avec l'âge (64).

L'Agence de la santé publique du Canada (2015) estime la prévalence de l'autisme chez les enfants et les adolescents à 1 sur 94 (≈ 106 par 10 000), tout en précisant que cette statistique n'est pas représentative de la population canadienne totale (65). En effet, il ne semble pas exister de données tangibles pour l'ensemble du pays. De plus, les prévalences mentionnées par les études canadiennes varient généralement en fonction des provinces et des régions étudiées. En outre, les données récoltées entre 2003 et 2010 par le Système national de surveillance du trouble du spectre autistique indiquent des prévalences de 83, 91 et 129 sur 10 000 chez les enfants de 2 à 14 ans de Terre-Neuve-et-Labrador (en 2008), de l'Île-du-Prince-Édouard (en 2010) et du sud-est de l'Ontario (en 2010), respectivement. Il a été estimé que durant cette période la prévalence de l'autisme diagnostiqué chez les enfants de ces régions a connu une augmentation annuelle moyenne de 9,7 % à 14,6 % (3).

Les études de Fombonne et coll. (2006) et de Lazoff et coll. (2010) réalisées auprès des enfants fréquentant les écoles anglophones de l'Île de Montréal ont mis en évidence un accroissement de la prévalence des TED chez les jeunes au Québec (2, 66). Ces deux études ont établi des hausses annuelles moyennes respectives de 10 % et de 17 % pour les cohortes d'enfants nées de 1987 à 1998 (66) et de 1991 à 2002 (2), respectivement. Les données de l'équipe de surveillance de l'état de santé de la population de la Direction de la santé publique de Montérégie (présentées dans un portfolio thématique de Noiseux en 2015) révèlent pour leur part que la prévalence moyenne chez les enfants de 4 à 17 ans du Québec est passée de 14 à 123 cas par 10 000 entre 2000 et 2014 (67). Il semble que cette prévalence soit plus élevée à Montréal et dans les régions situées à proximité, le taux le plus élevé pour l'année 2012-2013 ayant été constaté en Montérégie (163 par 10 000; 2013-2014). À l'opposé, le taux le plus bas a été observé en Estrie (48 par 10 000). Noiseux (2014) rapporte que les importantes variations entre les régions du Québec résulte de différences locales concernant : 1) les pratiques diagnostiques; 2) la sensibilisation de la population et des professionnels à la problématique des TSA; 3) la disponibilité des ressources diagnostiques et des services; 4) les facteurs environnementaux (68). Finalement, une étude récente utilisant les données du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ) corrobore ces résultats (69). Cette étude estime que la prévalence de l'autisme au Québec en 2014 – 2015 était de 1,2 %, ce qui s'accorde avec le taux de 1,3 % rapporté par le ministère de l'Éducation.

Aux États-Unis (É.-U.), le réseau de surveillance *Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network* (ADDM) évalue régulièrement l'évolution de la prévalence de l'autisme au niveau de régions représentatives sélectionnées (63). D'après les estimations du réseau ADDM, entre 2000 et 2010, la prévalence moyenne de cette condition a progressé de 67 à 147 cas par 10 000 enfants de 8 ans dans les régions américaines analysées (63). Les données de ce réseau (publiées en 2016) rapportent une prévalence de 146 par 10 000 pour l'année 2012. Ces données indiquent également que 31,6 % des enfants autistes qui ont été évalués sur le plan cognitif présentaient un déficit intellectuel ($QI \leq 70$). Selon les dernières statistiques publiées par L'ADDM en avril 2018, la prévalence moyenne évaluée sur la base du DSM-IV-TR, aurait augmentée pour l'année 2014 et se situerait maintenant à 168 cas par 10 000 enfants, soit 1 enfant sur 59. La modification des critères de diagnostic des TSA

apportée par le DSM-5 pourrait toutefois influencer les estimations de cette prévalence. Par conséquent, la plupart (85%) des dossiers utilisés pour déterminer les estimations de prévalence basées sur les critères DSM-IV-TR ont fait l'objet d'un examen supplémentaire dans le cadre d'une nouvelle définition de cas compatible avec les critères diagnostiques du DSM-5. Cette analyse a donné un ratio DSM-IV-TR: DSM-5 de 1,04 dans cette population, indiquant que la prévalence des TSA était supérieure d'environ 4% selon la définition de cas historique DSM-IV-TR comparée à la nouvelle définition de cas DSM-5 (70).

La prévalence des diagnostics d'autisme chez les enfants canadiens et américains a connu une hausse considérable au cours des dernières décennies, mais le nombre de cas serait également en augmentation dans plusieurs autres régions du monde comme le Moyen-Orient et l'Afrique (71). Il semblerait donc que les facteurs géographiques, socioéconomiques et ethnoculturels aient peu d'impact sur la prévalence de cette condition (1, 61). Il a été suggéré que les différences habituellement associées à ces facteurs résulteraient entre autres en des délais plus longs pour l'obtention d'un diagnostic et en une accessibilité réduite aux services dans certaines régions ou pays moins développés (1, 72). Il n'est cependant pas à exclure que des facteurs environnementaux augmentent réellement le risque de développer l'autisme et contribuent donc à l'augmentation du nombre des cas (17, 73).

L'évolution constante des processus de diagnostic et les caractéristiques hétérogènes des populations étudiées rendent difficile l'évaluation des variations de la prévalence de l'autisme en fonction des périodes et des régions géographiques (74). Il n'en demeure pas moins que le nombre de diagnostics augmente et que cette réalité impose une pression accrue sur les familles, les systèmes de santé et de services sociaux, et la société.

2.2.2 Validité des diagnostics dans les bases de données

Les bases de données administratives contiennent un nombre considérable d'informations, ce qui les rend très attrayantes sur le plan économique pour la surveillance de l'épidémiologie de l'autisme. Cependant, les informations ne sont pas toutes de qualité égale et il a été proposé que l'élargissement des critères diagnostics et d'admissibilité à des programmes offrant des services spécialisés associés à certaines bases de données puisse avoir

contribué à l'augmentation de la prévalence de l'autisme (75). Dans ce contexte, différentes études ont vérifié la validité des diagnostics retrouvés dans les registres administratifs.

D'abord, une étude réalisée par Fombonne et coll. (2004) sur la validité des diagnostics d'autisme enregistrés dans *The General Practitioner Research Database* (GPRD) au Royaume-Uni rapporte une valeur prédictive positive très élevée pour cette base de données spécifique (76). En effet, après révision des dossiers médicaux, cette étude a permis de confirmer la validité du diagnostic chez 294 des 318 (92,5 %) cas identifiés dans cette base de données. Une étude comparable réalisée au Danemark a quant à elle établi que 94 % des diagnostics d'autisme infantile enregistrés dans la base de données *Danish Psychiatric Central Register* peuvent être considérés comme exacts après révision des dossiers médicaux (77).

Burke et coll. (2014) ont évalué la validité des diagnostics d'autisme identifiés par deux algorithmes dans une base de données administrative d'un assureur américain (78). Dans cette étude, la méthode reposant sur l'identification de la présence d'au moins un code diagnostique correspondant au TSA au niveau des réclamations pour des services médicaux a été associée à une valeur prédictive positive de 74,2 %, comparativement à 87,4 % avec l'algorithme nécessitant la présence d'au moins deux codes. Ce dernier algorithme serait donc plus performant et réduirait l'impact des erreurs de classification. Cette étude conclut donc à la pertinence d'utiliser les bases de données administratives dans la recherche sur l'autisme (78).

Coleman et coll. (2015) ont évalué à plus grande échelle la validité des diagnostics d'autisme dans les dossiers médicaux des jeunes de moins de 18 ans enregistrés dans les bases de données électroniques de quatre sites (79). Ces quatre sites font partie du *Mental Health Research Network* (MHRN), un consortium de recherche regroupant 19 sites répartis dans 15 États américains fournissant des assurances et des services de santé à environ 12,5 millions de personnes. Afin de ne pas biaiser leur analyse, Coleman et coll. (2015) ont exclu les jeunes des centres spécialisés sur l'autisme dont les diagnostics étaient présumés valides. Puis, 1 272 cas ayant au moins 1 diagnostic d'autisme au dossier ont été sélectionnés selon des critères de représentativité. Les informations des dossiers médicaux de ces cas étaient ensuite consignées, puis réévaluées par des spécialistes selon un protocole et des critères standardisés. Les résultats indiquent que 682 (54 %) des 1 272 dossiers évalués pouvaient être considérés comme des cas d'autisme confirmés, probables ou possibles selon les critères du DSM-IV

alors que 163 cas (13 %) ont été invalidés. Cependant, 427 (34 %) dossiers ne présentaient pas assez d'informations pour porter un jugement. La valeur prédictive positive provenant des 845 cas avec suffisamment d'informations disponibles pour porter un diagnostic était de 81 %. Les résultats de cette étude basée sur des dossiers médicaux électroniques sont alignés avec ceux de Burke et coll. (2014) basés sur des données administratives. Similairement à l'étude de Burke et coll. (2014), cette étude dénote que l'indicateur le plus efficace d'un diagnostic de TSA valide est l'identification de deux diagnostics indépendants ou plus dans un même dossier médical (79). Les auteurs recommandent donc d'améliorer la documentation des informations enregistrées dans les bases de données médicales.

Finalement, deux études canadiennes ont aussi été effectuées. Dodds et coll. ont évalué la fiabilité de trois bases de données de la Nouvelle-Écosse pour la période allant de 1989 à 2005 : le *Hospital Discharge Abstract Database*, le *Medical Services Insurance Physician Billings Database* et le *Mental Health Outpatient Information System Database*. Différents algorithmes de classification ont été testés quant à leur capacité d'identifier les cas de TSA dans les bases de données. L'algorithme ayant le mieux performé (sensibilité = 69,3 %) était celui qui reposait sur la présence d'un code diagnostique de TSA dans au moins une des trois bases de données. La méthode reposant sur l'identification de la présence d'un code diagnostique TSA dans la base de données de réclamation des services médicaux avait pour sa part une sensibilité de 62,5 %. Il apparaît donc que les données administratives seules ne suffisent pas pour surveiller l'évolution de l'épidémiologie des TSA (80). Cependant, Burke et coll. (2014) jugent que cette étude présente des faiblesses méthodologiques et qu'elle renseigne peu sur la capacité des algorithmes à identifier les diagnostics de TSA valables dans les bases de données administratives.

Pour sa part, l'étude de Coe et coll. (2018) a évalué la sensibilité et la valeur prédictive positive (la probabilité qu'une condition soit présente en présence d'un test positif) des données administratives en santé et en éducation au Manitoba afin de recommander une définition administrative du TSA (81). Dans cette étude, quatre fournisseurs de services spécialisés pour enfants et/ou adolescents ont fait la revue de leurs dossiers afin d'identifier les jeunes nées entre 1997 et 2009 ayant reçu un diagnostic de TSA avant 2012 (« cohorte de sensibilité »). Parallèlement, le *Manitoba Centre for Health Policy's Population Health*

Research Data Repository — un registre intégrant les données administratives du Manitoba — a été utilisé pour identifier les jeunes nés durant la même période dans cette province. Les dossiers pour lesquels l'identifiant de l'enfant a pu être apparié ont ensuite été comparés aux dossiers des jeunes ayant un code diagnostique de TSA enregistré au sein de quatre registres administratifs en santé et en éducation (*Medical Services, Hospital Discharge, Education Special Needs data file, Manitoba Adolescent Treatment Centre Database*). Au total, 1 728 cas de TSA ont été rapportés par les fournisseurs de services. De ce nombre, 1532 avaient aussi un diagnostic de TSA documenté dans les dossiers administratifs et 196 non. Pour ce qui est des dossiers administratifs, un total de 2 414 enfants ayant un diagnostic de TSA y étaient recensés dont 882 n'étaient pas répertoriés dans les dossiers des fournisseurs de service. Cette étude combinant les dossiers des fournisseurs de services et administratifs a donc pu identifier 2610 cas uniques de TSA.

Plusieurs algorithmes basés sur la reconnaissance des différentes combinaisons de codes diagnostiques retrouvés dans les quatre registres administratifs en santé et en éducation ont été testés pour chaque groupe d'âge (2 à 5, 6 à 9 et 10 à 14 ans). Dans l'ensemble, le fait que les dossiers incluaient des codes provenant de services différents — plus particulièrement de l'éducation spécialisée — permettait d'augmenter sensiblement la reconnaissance des cas de TSA dans les dossiers administratifs alors qu'au moins deux réclamations provenant d'un même service — plus particulièrement de médecins différents — permettaient d'améliorer la valeur prédictive positive. Selon cette étude, pour rencontrer un taux de sensibilité minimal de 80 % et une valeur prédictive positive minimum de 70 %, la définition administrative des cas TSA (au Manitoba) doit inclure ≥ 1 demande(s) de paiement de médecin(s) (CIM-9-MC code 299.X) ou ≥ 1 dossier(s) d'éducation spécialisée pour le TSA pour les 2 à 5 ans. Puis, ≥ 2 demandes de paiement de médecins ou ≥ 1 dossier(s) d'éducation spécialisée pour le TSA pour les 6–14 ans (81).

En résumé, l'ensemble de ces études tendent à démontrer que les diagnostics de TSA recensés dans les bases de données administratives des assureurs et des services de santé sont généralement valides de par les valeurs prédictives positives obtenues. Il faut toutefois tenir compte du type des données utilisées (assureurs, dossier médicaux électroniques) de l'algorithme utilisé, ainsi que des niveaux de sensibilités qui semblent variables. L'utilisation

de ce type de base de données présente donc un potentiel intéressant pour la recherche sur l'épidémiologie du TSA dans les populations (78, 79).

2.3 Étiologie de l'autisme

Les causes exactes de l'autisme demeurent indéterminées chez la majorité des individus diagnostiqués (82) mais sont souvent d'ordre génétique ou environnemental. D'après les estimations les plus fiables disponibles, ces deux catégories de facteurs contribuent chacune de façon égale au développement de cette condition (83).

2.3.1 Facteurs génétiques

2.3.1.1 Altérations génétiques

L'autisme peut être vu comme la manifestation comportementale de troubles génétiques hétérogènes et complexes (83). L'amélioration constante de la technologie et des outils de recherche facilitent l'identification de nouveaux facteurs et une proportion croissante de cas d'autisme (près de 25 %) peut maintenant être associée à des facteurs génétiques connus (82).

Les facteurs de risque génétiques de l'autisme représentent différents types de variations sur un seul nucléotide (*single nucleotide variants*; SNV) ou encore du nombre de copies de gènes et/ou de fragments chromosomiques (*copy number variants*; CNV). La majorité de ces variations sont héréditaires, alors que d'autres apparaissent spontanément (*de novo*) (83). Il est actuellement estimé qu'entre 500 et 1000 gènes différents pourraient être impliqués, causant alors les formes monogéniques, ce qui démontre l'hétérogénéité génétique de cette condition.

Les variations génétiques identifiées dans l'autisme touchent souvent des gènes codant des protéines impliquées dans des fonctions cellulaires spécifiques (p. ex. remodelage de la chromatine, synthèse et dégradation des protéines, transport intracellulaire) (83, 84). Plusieurs de ces gènes sont essentiels pour l'intégrité des fonctions neuronales, telles que la croissance des axones (p. ex. *SHANK2/3*), la synaptogenèse (p. ex. *NLGN3/4x*, *NRXN1/3*) et la transmission synaptique (p. ex. *GABRA3/B3*, *GLRA2*) (83, 85). Il est d'ailleurs bien établi que

cette condition partage des facteurs génétiques communs avec d'autres conditions neurologiques (p. ex. épilepsie, DI, schizophrénie, trouble déficitaire de l'attention) (86-88).

Environ 10 % des individus autistes présenteraient des altérations génétiques causant d'autres types de syndromes (85, 89). Parmi les plus communs, notons par exemple le X fragile (SNV près du promoteur du gène *FMRI*; ≈ 2 % des cas de TSA), la sclérose tubéreuse de Bourneville (SNV sur les gènes *TSC1* ou *TSC2*; ≈ 1 %), la neurofibromatose (altérations du gène *NFI*; ≈ 1 %) et le syndrome de Rett (SNV du gène *MECP2*; < 1 %). D'autre part, 5 % des individus autistes auraient des anomalies chromosomiques et/ou du caryotype (85, 90). L'autisme a également été associé à des altérations chromosomiques causant des conditions congénitales connues, telles que certaines formes du syndrome de Prader-Willi/Angelman (p. ex. CNV 15q11-q13) et le syndrome de Phelan-Macdermid (CNV 22q13 impliquant *SHANK3*) (90).

2.3.1.2 Facteurs héréditaires

Le rôle des facteurs génétiques héréditaires a d'abord été mis en évidence par la récursivité des cas dans certaines familles. Il est maintenant bien établi que dans les familles où au moins un membre est atteint, le risque de récurrence chez les enfants à naître augmente en fonction du degré de parenté génétique avec le membre atteint (91). Par exemple, une étude sur les familles de 14 516 enfants suédois autistes a estimé un risque de récurrence 153 fois plus élevé chez les jumeaux monozygotes (ou identiques) comparativement aux enfants des familles sans membre atteint (92). Cette même étude estime que ce risque est de 8 à 10 fois plus élevé pour les jumeaux dizygotes (non identiques) et la fratrie de mêmes parents, environ 3 fois plus élevé pour les demi-frères/sœurs et 2 fois plus élevé pour le cousinage. Un article de revue récent de Huguet et coll. (2016) rapporte que les études ayant analysé des jumeaux ont systématiquement démontré une concordance plus élevée de cas d'autisme chez les paires de jumeaux monozygotes (45 % en moyenne) que chez les jumeaux dizygotes (16 % en moyenne) (83). Si les facteurs environnementaux expliquent aussi une partie des cas récurrents observés chez les individus d'une même famille, il est estimé que des facteurs génétiques héréditaires contribuent à 52 % des causes étiologiques de l'autisme (83).

2.3.1.3 Relation gène-environnement

Les facteurs environnementaux (âge des parents, nutrition, stress, exposition à des substances toxiques, etc.) contribuent à l'étiologie de l'autisme par différents mécanismes liés à la génétique. Les variations génétiques *de novo* se forment très tôt durant le développement ou dans les cellules germinales des parents avant d'être transmises à leur descendance (91). Huguet et coll. (2016) considèrent donc ce type de variation comme des effets génétiques « de causes environnementales » (83). Ainsi, selon eux, la contribution relative de la génétique dans l'étiologie de l'autisme est de 62 % (52 % héréditaire + 9,5 % *de novo*). Toutefois, seuls les facteurs héréditaires ont été considérés comme de réels facteurs génétiques, les variations *de novo* étant classées parmi les facteurs environnementaux (contribution relative de 48 % au total).

Les interactions gène-environnement et les mécanismes épigénétiques sont moins étudiés (93). Les interactions gène-environnement pourraient entre autres expliquer l'hétérogénéité des effets de certains facteurs génétiques et environnementaux entre les individus (94). Par exemple, des variations dans les gènes impliqués dans le métabolisme du carbone et de l'acide folique pourraient expliquer la variabilité des effets protecteurs de la prise de vitamine prénatale sur le risque d'autisme chez les enfants (94).

Contrairement aux variations génétiques et génomiques, les variations épigénétiques sont fréquentes et n'altèrent pas la séquence du code génétique (89). Certains mécanismes de régulation épigénétiques forment des modifications sur la chromatine et l'ADN (p. ex. méthylations des histones et des nucléotides) afin de réguler l'expression des gènes en réponse de l'environnement. Ces modifications peuvent apparaître durant le développement ou être transmises par les gamètes lors de la fécondation. Certaines modifications épigénétiques ont été associées à l'autisme. Par exemple, l'exposition prénatale au médicament antiépileptique valproate induit des altérations épigénétiques qui sont susceptibles de causer l'autisme en interférant avec le métabolisme de l'acide folique et en inhibant l'expression du gène *MECP2* (93, 95). En plus du valproate, plusieurs autres substances (p. ex. métaux lourds, BPC) peuvent causer des modifications épigénétiques susceptibles de mener au développement de l'autisme (89, 95).

En résumé, les mutations *de novo*, les interactions gène-environnement et les modifications épigénétiques sont les trois principaux mécanismes médians des effets des facteurs environnementaux liés à la génétique. Les interactions gène-environnement et les mécanismes épigénétiques demeurent peu connus, mais sont vraisemblablement essentiels à la compréhension du rôle de l'environnement dans l'étiologie de l'autisme.

2.3.2 Les facteurs environnementaux

Les facteurs environnementaux sont très variés et regroupent tous les facteurs autres que génétiques qui auraient une incidence dans l'étiologie de l'autisme (83). Ces facteurs concernent évidemment l'exposition aux agents physiques, chimiques et biologiques, mais incluent également d'autres éléments d'ordres parental, gestationnel et obstétrical.

2.3.2.1 Exposition à des substances environnementales

De nombreuses études se sont penchées sur l'association entre l'autisme et l'exposition à des substances potentiellement toxiques (p. ex. pesticides, métaux lourds, phtalates, solvants, BPC) durant le développement. La littérature suggère en effet que la période qui s'étend du développement fœtal à la première année de vie constitue une fenêtre de susceptibilité neurodéveloppementale critique dans l'établissement de l'autisme (96). Différents mécanismes contribueraient à expliquer les effets de l'exposition à ces substances. En plus des effets reliés à la génétique, certaines substances toxiques pourraient perturber directement des fonctions de l'organisme (comme les systèmes endocrinien et immunitaire) et les fonctions cellulaires (p. ex. transmission neuronale) (93).

Deux revues récentes suggèrent que l'exposition prénatale (*in utero*) à différents types de pesticides augmenterait le risque de développer l'autisme (96, 97). Les pesticides organophosphorés et organochlorés sont les deux principales catégories reconnues pour leurs effets neurotoxiques dans le processus neurodéveloppemental.

D'autres études tendent à démontrer que l'exposition (prénatale et durant la jeune enfance) aux polluants de la combustion automobile et/ou atmosphériques industriels augmenterait le risque de développer l'autisme (96, 97). Les métaux lourds sont en effet reconnus pour leurs effets neurotoxiques (c'est-à-dire nocifs pour le développement du

cerveau) et certaines études ont retrouvé des niveaux supérieurs de certains métaux lourds (notamment le mercure inorganique et le plomb) chez les personnes autistes (97, 98).

Dans l'ensemble, la portée limitée des conclusions issues de la littérature sur les substances environnementales visées empêche de confirmer ou d'exclure définitivement leur lien avec l'autisme (93, 96). De plus, les facteurs qui influencent l'exposition à ces substances et leur impact sur le risque (p. ex. niveaux d'exposition, sensibilité selon les étapes du développement) demeurent peu étudiés. D'autres travaux sur l'impact de ces substances devront donc être réalisés.

2.3.2.2 Exposition aux médicaments et aux vaccins

Certaines études ont postulé que l'exposition prénatale au misoprostol (un antiulcéreux également utilisé pour déclencher l'accouchement) et au valproate (un antiépileptique) augmente l'incidence de l'autisme chez les enfants (93, 99). Si les preuves demeurent faibles pour le misoprostol, les effets de l'exposition au valproate sur le risque sont toutefois bien documentés (73, 93). Le valproate est tératogène et son usage durant la grossesse peut altérer le développement du système nerveux. D'autres antiépileptiques ont des effets tératogènes et neurodéveloppementaux (100). Cependant, les effets du valproate sont plus sévères que ceux des autres antiépileptiques et jusqu'à maintenant, seule l'exposition *in utero* à ce médicament a été associée à une augmentation significative du risque d'autisme (93, 100). Les effets de l'exposition des jeunes enfants aux antiépileptiques résultant de l'allaitement devraient être étudiés davantage mais jusqu'à présent, cette exposition ne semble pas préoccupante (100).

Plusieurs études ont examiné l'association entre l'usage des antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (p. ex. fluoxétine, paroxétine) durant la grossesse et le risque d'autisme, et ont produit des résultats contradictoires (101, 102). Boukhris et coll. (2016) ont analysé les données de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) concernant plus de 145 000 naissances et grossesses enregistrées de 1998 et 2009 (103). Ces auteurs rapportent que durant cette période, 3,2 % des fœtus avaient été exposés aux antidépresseurs. Une fois les facteurs confondants disponibles considérés (p. ex. condition physique et psychiatrique de la mère), l'utilisation des ISRS durant le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse augmentait de 2,17 fois le risque

de donner naissance à un enfant autiste. Cette augmentation du risque se compare à celle de 2,12 fois rapportée par une méta-analyse de Man et coll. (2015) (104), tandis que les travaux de Boukhris et coll. (2016) montrent que l'exposition aux autres classes d'antidépresseurs durant la même période n'est pas associée à des variations significatives du risque (103).

Du point de vue mécanistique, les ISRS interféreraient avec des mécanismes neurodéveloppementaux critiques impliquant la sérotonine. Cependant, l'association entre l'exposition prénatale à ces médicaments et l'autisme demeure controversée. Les résultats de certaines études suggèrent que des facteurs confondants plus complexes, comme l'historique des conditions psychiatriques familiales, expliqueraient cette association (93, 105). Une étude utilisant la base de données administrative de l'Ontario supporterait cette hypothèse (106). Dans cette étude, bien qu'en analyse principale une augmentation du risque ait été observée, l'association n'était plus statistiquement significative une fois les données ajustées pour les confondants potentiels à l'aide du score de propension à haute densité.

Deux études ont associé l'utilisation de l'acétaminophène (comme le Tylenol®) durant la grossesse à une faible augmentation du risque d'autisme chez les enfants (107, 108). Ce risque augmenterait cumulativement en fonction de la fréquence et des quantités utilisées, sans égard au trimestre gestationnel (107, 108). Différents mécanismes qui pourraient affecter la différenciation neuronale, la modulation immunitaire ou le stress oxydatif ont été suggérés (107). Les données demeurent toutefois limitées et suggèrent que la prédisposition, si elle s'avère vérifiée, serait orientée vers le syndrome hyperkinétique plutôt que vers l'autisme (109).

Enfin, deux hypothèses controversées concernant le rôle de la vaccination infantile dans la survenance de l'autisme ont eu un impact profond sur la recherche, la pratique clinique et la santé publique (110). Une hypothèse concernait le rôle du triple vaccin rougeole – rubéole – oreillons (RRO) et avait été mise de l'avant par un article frauduleux de Wakefield et coll. (1998) qui a été rétracté par la suite (110, 111). L'autre hypothèse portait sur les effets du thimérosal (composé à environ 50 % d'éthylmercure) présent en faible quantité dans plusieurs vaccins à dose multiple destinés aux enfants (mais pas dans le vaccin RRO). Plusieurs travaux de recherches et enquêtes épidémiologiques (p. ex. de type cohorte, cas-témoins et méta-analyse) ont été menés afin de vérifier ces deux hypothèses (66, 112, 113).

Les données actuelles sont définitives et ne permettent pas d'établir un lien causal entre la vaccination et le risque d'autisme.

En résumé, les évidences d'une association entre l'exposition prénatale à divers médicaments et l'autisme sont limitées et pour la majorité questionnées puisqu'il peut être difficile de départager l'impact du médicament de celui de la condition sous-jacente pour laquelle le produit est utilisé. La vaccination n'aurait aucune incidence sur le développement de l'autisme. Pour le moment, en rapport avec l'autisme, seul le valproate présente des preuves suffisantes pour déconseiller son utilisation pendant la grossesse.

2.3.2.3 Facteurs gestationnels, obstétricaux et néonataux

Deux études et méta-analyses de Gardener et coll. (2009, 2011) ont examiné l'influence des facteurs prénataux et néonataux sur le risque des enfants de développer l'autisme (114, 115). Les facteurs qui ont été associés à une augmentation significative du risque dans la première méta-analyse étaient l'âge avancé des parents (mère et père), l'usage de médicaments par la mère, le diabète gestationnel, avoir une mère ayant un statut d'immigrante et le rang de naissance (1^{er} vs 3^e). Les associations observées étaient cependant très faibles, à l'exception des saignements durant la grossesse qui présentaient une plus forte corrélation. Les facteurs qui comportaient les meilleures preuves d'association avec l'autisme dans la seconde méta-analyse étaient principalement liés aux problèmes durant la grossesse, aux complications lors de l'accouchement et à la mauvaise condition du nouveau-né (traumatisme, anémie, poids insuffisant).

Selon l'analyse des revues systématiques de la littérature et des méta-analyses de Modabbernia et coll. (2017), l'anémie et le très faible poids des bébés nés avant terme ainsi que les traumatismes, l'ischémie et l'hypoxie chez les nouveau-nés seraient les facteurs qui auraient démontré la plus forte association avec le risque des enfants de développer l'autisme (93). Il a été proposé que l'hypoxie cérébrale liée aux complications puisse causer des dommages au cerveau qui prédisposeraient au développement de l'autisme (73, 93). Heureusement, l'amélioration des soins néonataux et de la prise en charge de ces bébés auraient permis de réduire ce risque au fil des années (116).

La littérature suggère également une association plus faible mais tout de même significative entre l'autisme et le surpoids (ou l'obésité) chez la mère, notamment l'obésité associée au diabète (gestationnel ou non) (93, 117). Les anomalies des hormones stéroïdiennes, thyroïdiennes et les maladies auto-immunes chez la mère ainsi que les infections durant la grossesse ont aussi été soupçonnées (73, 93, 118, 119). Certaines études rapportent de plus que la fièvre prolongée pendant la grossesse ou des épisodes fébriles seraient associés à l'autisme (120-122) ainsi que les naissances par césarienne, dans une moindre mesure (119). Il semble toutefois que les conclusions concernant la majorité des facteurs évalués soient grandement limitées par le manque de données et l'hétérogénéité des résultats entre les études (115, 119).

2.3.2.4 Âge des parents

L'âge avancé des parents est un des facteurs environnementaux qui augmente le plus le risque d'avoir un enfant autiste. Une méta-analyse de Wu et coll. (2017) basée sur les données des études publiées jusqu'en novembre 2015 rapporte une augmentation moyenne du risque de 18 % par tranche de 10 ans d'âge chez les mères et de 21 % chez les pères (123). Cependant, deux études récentes (2016) tendent à démontrer une relation beaucoup plus complexe entre l'âge des parents et ce risque.

Sandin et coll. ont analysé 31 000 cas d'enfants autistes provenant de cohortes de cinq pays développés (124). Leurs résultats indiquent qu'en plus de l'âge avancé des parents, le risque relatif d'autisme chez les enfants serait plus élevé lorsque la mère est très jeune (âgées de 20 ans et moins), et qu'il augmenterait encore davantage en fonction de la différence d'âge entre les parents (124). Le risque le plus faible a été observé chez les couples d'âges rapprochés entre 25 et 39 ans, alors que la prévalence la plus élevée est parmi les couples où le père est âgé de plus de 45 ans et les couples de 30 à 44 ans avec plus de 10 années de différence. À la lumière des résultats obtenus, ces auteurs concluent que l'accumulation des variations génétiques *de novo* des parents plus âgés ne peut expliquer à elle seule l'augmentation du risque associé à leur âge.

Enfin, une étude de Gratten et coll. publiée dans *Nature Genetics* a analysé la relation entre l'âge du père, les SNV et le risque d'avoir un enfant atteint d'autisme ou de

schizophrénie (125). Cette étude conclut que l'accumulation des SNV chez les pères serait responsable de 10 à 20 % des cas et ne serait pas la principale cause de l'accroissement du risque lié à l'âge du père. Selon les auteurs, les facteurs génétiques (p. ex. SNV, CNV) partagés par les pères plus âgés peuvent expliquer l'effet de l'âge du père. Toutefois, la combinaison des facteurs génétiques et non génétiques partagés par les parents et leurs enfants contribuerait également à cet effet.

2.4 Comorbidités associées

Il est maintenant connu que chez plusieurs personnes, l'autisme est une condition qui affecte non seulement le cerveau mais également d'autres systèmes anatomiques. Par rapport à la population pédiatrique générale, les enfants autistes ont en effet des taux plus élevés d'autres problèmes médicaux et psychiatriques divers (126, 127), et entre 70 et 80 % des individus autistes présentent une ou plusieurs conditions de comorbidités (126) . Le diagramme suivant aide à illustrer comment l'autisme est fréquemment associé à une ou plusieurs affections neurologiques et/ou systémiques (128).

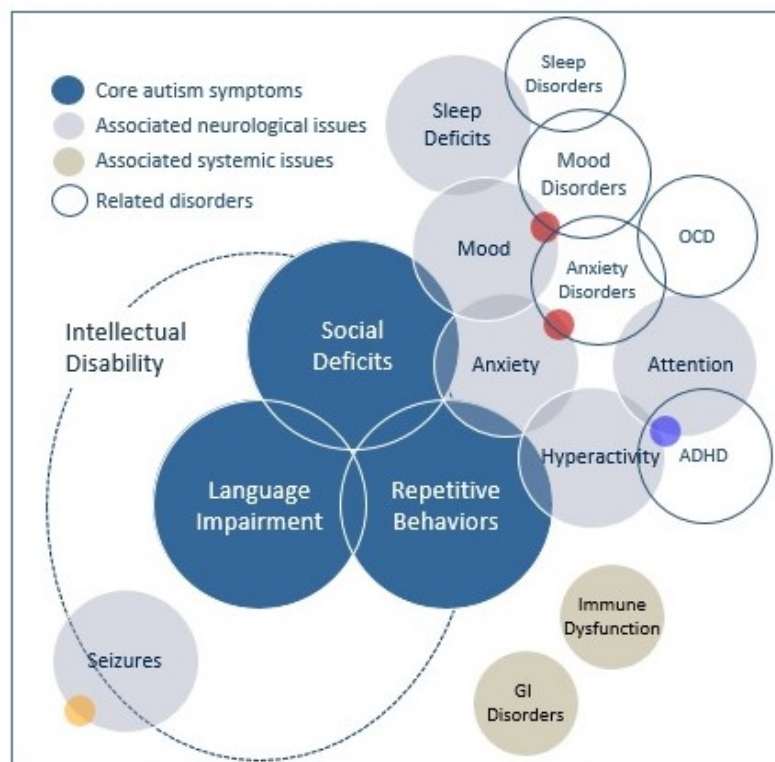


Figure 1: Comorbidités associées à l'autisme. (128)

Les sections qui suivent présenteront les informations pertinentes concernant les différentes comorbidités d'ordre psychiatrique, neurodéveloppemental et physiologique d'intérêt pour ce programme de recherche.

2.4.1 Comorbidités psychiatriques et psychologiques

Environ 30 % des individus de la population générale satisfont les critères pour un trouble psychiatrique (troubles anxieux, dépressifs, du comportement etc.) à au moins une occasion dans leur vie (129, 130). Bien que cette classe de troubles soit étudiée depuis longtemps, l'étude des symptômes psychiatriques associés à l'autisme ne s'est développée qu'au cours des quinze dernières années (126), et nous savons maintenant que les comorbidités psychiatriques sont très répandues dans ce groupe (129, 131). Elles sont associées à un pronostic défavorable et causent une diminution de la qualité de vie, en règle générale (129).

Il existe deux approches permettant d'évaluer les comorbidités psychiatriques : 1) les outils de mesures standardisés (questionnaires, entrevues) pour l'évaluation des troubles psychiatriques chez les individus de la population générale (p. ex. PAPA, CAPA, SCID) ; et 2) les outils de mesures spécifiquement conçus ou adaptés pour évaluer les personnes autistes (p. ex. ACI-PL, BISCUIT) (132). Les outils conçus pour la population générale ont l'avantage de permettre de comparer directement les données provenant de ces deux populations, mais ont aussi l'inconvénient de confondre assez régulièrement les symptômes autistiques avec ceux d'autres psychopathologies. De plus, ils surestiment souvent la prévalence des comorbidités psychiatriques de ce sous-groupe (132, 133).

La majorité des études portant sur la présence de troubles psychiatriques comorbides chez les jeunes autistes rapportent entre 60 et 90 % de prévalence pour au moins une comorbidité de cette nature (132, 134). Selon des études récentes, de 70 à 80 % des personnes autistes satisfont les critères pour une condition psychiatrique (ou plus) à au moins une occasion durant leur vie adulte (129, 135). La prévalence globale de ces comorbidités aurait tendance à s'atténuer avec l'âge (129). Par ailleurs, il semble que l'identification accrue des

comorbidités psychiatriques aurait conduit à une augmentation de l'usage des médicaments psychoactifs (p. ex. antipsychotiques, antidépresseurs) (136).

2.4.1.1 Troubles anxieux

Les troubles anxieux sont considérés comme les comorbidités les plus fréquentes chez les enfants autistes (126). Cependant, le diagnostic de ces troubles concomitants pose de grands défis cliniques. Les manifestations du trouble obsessionnel compulsif (TOC), par exemple, présentent plusieurs similitudes avec les comportements répétitifs typiques de l'autisme (137). Il existe toujours un manque de consensus sur les directives d'évaluation de ce type de comorbidités ainsi que sur les outils de mesures à utiliser pour cette population (126, 138).

Van Steensel et coll. (2011) ont réalisé une méta-analyse à partir de 31 études portant sur 2 121 jeunes autistes de moins de 18 ans (133). Dans chacune des études retenues, l'anxiété avait été évaluée à partir de questionnaires standardisés ou d'entrevues cliniques. Les résultats indiquent dans l'ensemble que près de 40 % des cas de TSA comportaient au moins un trouble anxieux répondant aux critères du DSM-IV. Par comparaison, une autre publication rapporte un taux moyen de prévalence de ces troubles de 10,2 % chez les enfants et les adolescents neurotypiques (139). Les troubles anxieux concomitants qui ont été répertoriés, le plus souvent par Van Steensel et coll., sont les phobies (prévalence de 29,8 %), le trouble obsessionnel-compulsif (17,4 %), le trouble d'anxiété sociale (16,6 %), l'agoraphobie (16,6 %) et le trouble d'anxiété généralisée (15,4 %) (133).

Plusieurs recherches ont également étudié l'influence des caractéristiques des individus autistes (p. ex., âge, QI) sur l'expression des troubles anxieux. Cependant, il est préférable de rester prudent par rapport aux nombreuses associations rapportées dans la littérature. En effet, l'éclectisme des combinaisons de caractères et des conditions anxieuses analysées selon les études complique souvent l'interprétation et l'extrapolation des corrélations établies (126, 133).

Les résultats d'une étude de Magiati et coll. (2016) effectuée auprès de 241 jeunes autistes (âgés de 6 à 18 ans) suggèrent que seule la sévérité des symptômes des comportements restreints ou répétitifs ont un impact sur les problèmes d'anxiété (140). Les chercheurs établissent clairement une corrélation prédictive significative entre le degré de

sévérité des comportements et des manifestations verbales stéréotypés de ces individus et l'expression des symptômes de différents troubles anxieux (dont l'anxiété de séparation, l'anxiété généralisée, la panique/agoraphobie et les TOC). Fait plutôt remarquable, le degré d'atteinte dans le domaine des communications et des interactions sociales n'a pas été associé à l'expression des symptômes d'anxiétés (140).

Les constats de cette nature sont essentiels, considérant que les troubles anxieux comorbides sont responsables d'une bonne partie des dépenses en santé et en services sociaux liées à l'autisme (141). En effet, les troubles anxieux peuvent exacerber les symptômes autistiques, menant ainsi à une plus grande utilisation des ressources (133, 141).

2.4.1.2 Troubles du comportement

Les enfants autistes peuvent présenter des troubles du comportement à différents degrés dont l'irritabilité qui inclut l'agitation, l'agressivité, la violence et l'automutilation (142, 143). L'irritabilité est un des problèmes du comportement qui mène le plus souvent à une consultation médicale (142). Elle serait présente chez environ 85% des enfants autistes (144) et encore plus fréquente chez ceux qui affichent des troubles de l'humeur, du sommeil ou de l'anxiété en concomitance (143, 144). Certains problèmes médicaux, dont l'épilepsie et la douleur associée à des troubles gastro-intestinaux ou autres, peuvent aussi exacerber ou se présenter comme des troubles de comportement (143, 145).

Selon certaines études, plus de 50% des enfants autistes s'adonnent à l'automutilation (146, 147), et les problèmes d'agression ne sont pas rares, non plus. Une étude réalisée auprès de 1380 autistes âgés de 4 à 17 ans a révélé que 68 % d'entre eux présentaient un historique d'agression envers leurs parents (allant des menaces jusqu'à l'utilisation d'objets dangereux) et 49 % envers d'autres personnes (148).

Le trouble oppositionnel avec provocation (TOP) est un trouble du comportement catégorisé parmi les « Troubles disruptifs, du contrôle de l'impulsion et des conduites » du DSM-5 (149). Environ le quart des enfants autistes satisferaient les critères diagnostiques pour ce trouble (132, 150). Certaines recherches tendent à démontrer que le TOP n'est pas plus sévère chez les enfants autistes (150, 151). Toutefois, il semble que lorsqu'il est associé au

trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), le TOP cause des symptômes psychiatriques et des problèmes de comportement plus sévères (150, 152).

Les enfants autistes ont également un risque accru d'être victimes d'intimidation et de subir du harcèlement en milieu scolaire en raison des symptômes résultant de leur TSA (153, 154). Ce type d'abus peut contribuer aux problèmes de comportement (143). Une méta-analyse de 17 études sélectionnées à partir d'une revue systématique de la littérature a établi qu'en moyenne 44 % des étudiants atteints de TSA sont victimes d'intimidation dans les milieux scolaires réguliers, et qu'en moyenne 10 % des étudiants avec le TSA commettent des actes d'intimidation dans ce type de milieu (155).

En somme, les troubles du comportement dans l'autisme sont particulièrement préoccupants pour l'entourage (156). Ces manifestations peuvent limiter l'accès des individus atteints aux services disponibles et réduire substantiellement leur qualité de vie et celle de leurs proches.

2.4.1.3 Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

Le DSM-5 classe le TDAH parmi les troubles neurodéveloppementaux (149). Le déficit de l'attention cause une incapacité persistante des individus à maintenir leur attention dans différents contextes (p. ex. conversation, lecture, tâches multifonctionnelles). Ce trouble est souvent associé à des comportements impulsifs et hyperactifs généralisés. Selon une estimation récente provenant d'une méta-analyse, la prévalence globale du TDAH dans la population serait de 7,2 % (157).

Le DSM-IV ne permettait pas d'effectuer un diagnostic de TSA et de TDAH comorbides — le diagnostic du TSA étant en lui-même un critère d'exclusion pour le TDAH. Le DSM-5 a éliminé cette exclusion et requiert maintenant de spécifier la présence d'un TDAH lors de l'évaluation du TSA. Il est maintenant bien établi que le TDAH est l'une des comorbidités les plus fréquentes. Les taux de prévalence rapportés par les études réalisées avant ou après la publication du DSM-5 varient entre 30 et 85 % (126, 158).

Bien que les symptômes autistiques et le TDAH présentent des différences évidentes, ces deux conditions montrent également plusieurs similarités, dont notamment des déficits et/ou des retards de la motricité et du langage (158). De plus, 50 à 72 % des facteurs

génétiques/héréditaires de l'autisme et du TDAH se chevauchent, ce qui tend à démontrer leur affiliation étiologique (158). Les études ayant comparé les individus autistes avec TDAH et sans TDAH comorbide suggèrent que les symptômes du TDAH sont additifs et que les altérations fonctionnelles des individus autistes qui ont en plus un TDAH sont plus sévères (158).

2.4.1.4 Dépression et troubles de l'humeur

Les troubles dépressifs et de l'humeur regroupent différentes affections comme les dépressions majeure et saisonnière, la dysthymie et le trouble bipolaire. Sur une période d'un an, approximativement 10 % des adultes et 7,5 % des adolescents de la population générale souffriraient de troubles dépressifs (159).

Les individus autistes souffrant de troubles de l'humeur présentent un large éventail de symptômes allant de l'irritabilité et la tristesse jusqu'aux comportements agressifs et suicidaires (160, 161). Détecter les troubles de l'humeur chez ces personnes peut toutefois s'avérer difficile puisque leurs manifestations présentent plusieurs similitudes avec d'autres comportements fréquemment observés chez les personnes autistes (144, 161).

La prévalence de la dépression et des troubles bipolaires chez les personnes autistes est beaucoup plus élevée que dans la population générale (126, 159). La littérature fait état de taux de dépression comorbide allant jusqu'à 50 % chez les jeunes et 70 % chez les adultes (126, 159). L'estimation de la prévalence de la bipolarité chez les personnes autistes varie beaucoup plus, allant de 6 à 21% (161). De façon générale, les études chez les adultes dénotent une prévalence plus élevée que chez les enfants et les adolescents (126, 159, 161).

La dépression et les symptômes associés sont plus répandus chez les individus qui affichent un haut niveau de fonctionnement (162-164). L'hypothèse la plus souvent mise de l'avant est que ces personnes sont plus vulnérables aux états dépressifs en raison de leurs attentes sociales plus élevées (159). En effet, les individus autistes suffisamment conscients pour réaliser leurs difficultés relationnelles sont susceptibles d'expérimenter des douleurs émotionnelles et de l'anxiété face à leurs échecs sociaux (165). L'évaluation des symptômes dépressifs chez les individus souffrant d'importants déficits au niveau intellectuel et/ou de la

communication est toutefois beaucoup plus difficile. La portée réelle de l'influence du QI sur la sensibilité à la dépression ne fait donc pas encore consensus parmi les experts (159).

2.4.1.5 Schizophrénie et psychose

La schizophrénie est un trouble psychotique qui se manifeste chez environ 1% de la population par des épisodes de délire, d'hallucinations et une désorganisation de la pensée et/ou du comportement. Bien qu'elle puisse apparaître pendant l'enfance, elle survient typiquement vers la fin de l'adolescence ou dans la vingtaine. Plusieurs études suggèrent que la schizophrénie coexiste à un taux plus élevé chez les autistes que celui observé dans la population générale. Toutefois, ces études varient considérablement dans leur estimation de la prévalence de la schizophrénie chez les personnes autistes, allant de 0 à 34% (166).

Bien que les symptômes autistiques et la schizophrénie présentent des différences évidentes, ces deux conditions ont également certaines similarités, dont des déficits au niveau de l'interaction sociale et de la communication (166, 167). Il existe peu de données sur l'impact clinique de la psychose comorbide en autisme. Selon une étude, la présence de symptômes psychotiques chez les personnes qui présentent des traits autistiques serait associée à un niveau accru de symptômes dépressifs, de désespoir et de suicide (167).

2.4.2 Comorbidités neurodéveloppementales et neurologiques

2.4.2.1 Déficience intellectuelle

Selon une récente revue systématique, la déficience intellectuelle affecterait de 0,5 % à 1,55 % de la population générale (168). La déficience intellectuelle (DI) et l'autisme sont souvent associés car il est présumé que ces deux troubles partagent des bases neurodéveloppementales communes (126). Bien que la DI ne soit pas un critère décisif pour établir un diagnostic d'autisme, la distribution moyenne du QI chez les personnes autistes est plus faible que dans la population générale (99).

La littérature rapporte généralement des taux de DI chez les personnes autistes allant de 40 à 70 % (99, 169), mais ce chiffre pourrait également être plus bas (59). Les dernières données provenant du réseau de sites de surveillance ADDM aux É.-U. indiquent que 31,6 % des enfants autistes qui ont été évalués sur le plan cognitif (n = 3 390) étaient considérés

comme déficients intellectuels ($QI \leq 70$) alors que 24,5 % présentaient un fonctionnement intellectuel limite (QI de 71 à 85) (63). Les autres enfants évalués possédaient un QI normal ou supérieur à la moyenne (43,9 % ; $QI > 85$).

La variabilité dans le QI est l'un des aspects les plus saillants de l'hétérogénéité du spectre autistique (169). Or, tel que mentionné précédemment, le QI est généralement considéré comme un indicateur pronostic de la sévérité de l'autisme (57). Toutefois, il est maintenant établi que les tests classiques sous-estiment l'intelligence atypique mais authentique des enfants autistes prototypiques (170, 171).

2.4.2.2 Épilepsie

L'épilepsie affecterait de 1 à 2 % de la population générale (172). Ce désordre neurologique apparaît soit dans la petite enfance (dans la majorité des cas), soit entre l'adolescence et l'âge adulte (173). Tous les types d'épilepsies sont susceptibles d'atteindre les personnes autistes, mais l'épilepsie partielle complexe (qui se manifeste par une altération de la conscience) demeure toutefois le type le plus fréquent chez ces individus (174).

Il est bien connu que l'épilepsie est plus répandue chez les personnes autistes que dans le reste de la population. Une étude rétrospective des dossiers médicaux de 14 381 patients autistes de quatre hôpitaux de Boston a trouvé une prévalence moyenne d'épilepsie de 19,4 % chez ces derniers, contre 2,2 % dans la population générale (127). Ce résultat s'accorde avec ceux d'études qui démontrent que ces deux conditions partagent des causes héréditaires et neurobiologiques communes (175-177). La coexistence fréquente de l'autisme, de l'épilepsie et de la DI serait également attribuable à des facteurs neurobiologiques communs (126, 176).

2.4.2.3 Troubles du sommeil

Environ 30 % des enfants, et de 3 à 12 % des adolescents ne présentant pas de problèmes de développement souffrent de troubles du sommeil (178), lesquels se caractérisent par une difficulté à s'endormir, des réveils nocturnes fréquents, de l'insomnie, ainsi que d'autres troubles tels que la parasomnie (p. ex. somnambulisme, terreurs nocturnes) et les mouvements involontaires (178, 179).

Les troubles du sommeil sont souvent plus sévères chez les personnes autistes et représentent une des comorbidités les plus fréquentes de l'autisme avec une prévalence de 50 % à 80 % (174, 178). Les causes impliquent des facteurs intrinsèques (variations génétiques, anomalies des neurotransmetteurs), médicaux (épilepsie, troubles gastrointestinaux) et comportementaux (mauvaises habitudes de sommeil) (180). La dérégulation de la synthèse de la mélatonine à partir de la sérotonine pourrait, entre autre, jouer un rôle dans les problèmes de sommeil (178, 179).

Le manque de sommeil peut exacerber les symptômes autistiques des individus et altérer leur développement comportemental, leur qualité de vie et celle de leur entourage. Le quart des enfants autistes affichant des problèmes de sommeil dès la naissance (178), ces troubles sont considérés comme des indicateurs précoces de perturbation neurologique potentiellement liée au développement de l'autisme au même titre que la DI et l'épilepsie. Il est donc recommandé de dépister les troubles du sommeil à l'aide de questionnaires pédiatriques spécifiques chez les jeunes enfants (autistes ou non) (174, 181).

2.4.2.4 Déficits moteurs

Les déficits moteurs sont des troubles neurodéveloppementaux très répandus chez les personnes autistes (182). Une méta-analyse de 51 études portant sur la coordination, la démarche, les mouvements des bras et la stabilité posturale chez les autistes a révélé qu'ils présentaient plus d'incoordination et d'instabilité posturale que les membres du groupe contrôle, avec une différence moyenne standardisée de 1,20 (erreur standard = 0,144; $p < 0.0001$) (183). Ces déficiences semblent toutefois s'atténuer avec l'âge, ce qui suggère que les fonctions motrices des autistes peuvent s'améliorer avec le temps.

La littérature spécialisée suggère que ces déficits moteurs résultent de troubles neurologiques liés à l'intégration des stimuli sensoriels et à la coordination de la réponse motrice (184, 185). Ces troubles peuvent se manifester dès la plus tendre enfance et persister ensuite au point d'affecter l'acquisition d'habiletés sensorimotrices (le langage, l'écriture, le jeu, etc.). Étant donné que les déficits moteurs chez les jeunes enfants sont des indicateurs précoces fiables de l'autisme, de nombreuses publications soutiennent qu'ils devraient être inclus dans les critères diagnostiques des outils de référence (p. ex. le DSM-5) (182, 186).

2.4.3 Comorbidités physiologiques et cardio-métaboliques

De nombreuses autres conditions médicales sont plus répandues chez les individus autistes qu'au sein de la population générale (127). À titre d'exemple, les enfants autistes sont presque huit fois plus susceptibles de souffrir de troubles gastro-intestinaux chroniques que leurs pairs (187-189), troubles qui seront d'autant plus difficiles à détecter que les jeunes autistes ont plus souvent des problèmes de communication que la moyenne.

De plus, certaines données suggèrent que les enfants autistes sont cinq fois plus susceptibles de développer des troubles alimentaires (190) dont les plus fréquemment rapportés sont la sélectivité alimentaire et la suralimentation (191). L'alimentation sélective, notamment, contribuerait non seulement aux problèmes gastro-intestinaux, mais aussi à des désordres d'ordres nutritionnels et pondéraux chez les personnes autistes (191).

2.4.3.1 Obésité

L'obésité serait le problème de santé le plus commun chez les jeunes à travers le monde (192-194). Habituellement, les jeunes dont l'indice de masse corporelle (IMC) correspond au 85^e et 95^e percentile et plus de la courbe de croissance de référence pour l'âge et le sexe sont respectivement classés comme en surpoids (surcharge pondérale) et obèses. L'IMC standardisé permet la comparaison d'un enfant à ceux du même âge et sexe. (195, 196). Les problèmes de poids durant l'enfance ont tendance à persister par la suite. Chez les adultes, le surpoids est défini par un IMC compris entre 25 et 29,9 (en Kg/m²) et l'obésité par un IMC de 30 et plus.

Selon des publications récentes, le taux d'obésité aux É.-U. serait de 17 à 18,5 % chez les jeunes de 2 à 19 ans et de 39,8 % chez les adultes (196, 197). Les dernières estimations au Canada rapportent pour leur part des taux d'obésité de 13,1 % chez les jeunes de 6 à 17 ans (18,3 % en surpoids) et de 18,3 % chez les adultes (33,6 % en surpoids) (198, 199). D'après ces publications, la proportion de jeunes obèses augmente avec l'âge au Canada et aux É.-U. (196, 198). Il semble également qu'après avoir atteint des sommets vers le milieu des années 2000, la prévalence de l'obésité chez les enfants et les adolescents des pays riches serait demeurée relativement stable depuis une dizaine d'années (192, 196, 198). Toutefois, cette prévalence continuerait à augmenter dans plusieurs autres pays et au niveau mondial (192).

Plusieurs études ont évalué la prévalence des problèmes de poids dans la population autiste. Un tableau résumant ces différentes études est présenté à l'annexe 2. Zheng et coll. (2017) ont effectué une méta-analyse basée sur les données de 15 articles sélectionnés à partir d'une revue de littérature exhaustive (200). Au total, cette étude a permis de comparer plus d'un million d'individus autistes à plus de 50 millions de participants non-autistes. La majorité des données incluses dans la méta-analyse provenaient d'études américaines (9/15) et d'études transversales (11 transversales, 4 études de cas témoins). Les résultats indiquent que le risque d'être en surpoids était comparable entre les deux groupes. Les individus autistes présentaient toutefois 1,84 fois ($p < 0,0001$) plus de risque d'être obèses. Zheng et coll. concluent que l'association entre l'obésité et l'autisme est robuste. Ils mentionnent cependant que les études incluses dans la méta-analyse présentaient une grande hétérogénéité : la localisation géographique (É.-U. > autres pays), le type d'étude (transversales > cas témoins) et la méthode d'évaluation de l'IMC (autres > objectives). De plus, les résultats de plusieurs études incluses pourraient avoir été biaisés par des calculs de l'IMC basés sur des informations fournies par les répondants (200) ou par le fait que les résultats n'étaient pas ajustés en fonction des facteurs confondants (p. ex. habitudes alimentaires, conditions comorbides, facteurs familiaux). Les auteurs soutiennent que la qualité des études évaluant les problèmes de poids dans la population autiste dépend principalement de l'utilisation de données/mesures fiables pour le calcul de l'IMC et du contrôle des facteurs confondants.

Dans la même optique, une revue de littérature récente de Balogun (2016) a constaté de grandes variations dans l'estimation de la prévalence de l'obésité chez les jeunes autistes (201). La vaste majorité des études incluses dans cette revue rapportaient néanmoins des taux d'obésité semblables ou supérieurs à ceux des enfants avec un développement typique. Par exemple, une étude transversale de Curtin et coll. (2010) a fait l'analyse des données de 85 272 jeunes âgés de 3 à 17 ans retrouvés dans le *National Survey of Children's Health* (NSCH) de 2003-2004 aux É.-U. (202) Cette étude a constaté une prévalence d'obésité de 30,4 % chez les autistes et de 23,6 % chez les non-autistes. Le risque d'être obèse était 1,42 fois plus élevé chez les jeunes autistes, la différence entre les deux groupes étant à la limite d'être statistiquement significative ($p = 0,052$). Cette étude a donc conclu que la prévalence de l'obésité chez les autistes était au moins aussi élevée que chez les autres jeunes (202).

Par ailleurs, des études de Vinck-Baroody et coll. (2015) (203) et Hill et coll. (2015) (204) ont évalué l'IMC de jeunes autistes de 2 à 17 ans participant au réseau *Autism Speaks Autism Treatment Network* (ATN) au Canada et aux É.-U. Pour ces études, l'IMC de 2 769 (203) et 5 053 (204) jeunes autistes a été calculé à partir des mesures directes prises par le réseau ATN. Ces deux échantillons étaient formés de près de 60 % de 2-5 ans et moins de 10 % de 12-17 ans. Ces deux études ont obtenu des résultats similaires au niveau du taux global de surpoids (33,9 % (203) et 33,6 % (204)) et d'obésité (18,2 % et 18,0 %) chez les jeunes autistes. Ces taux étaient comparables à ceux d'échantillons nationaux de jeunes non-autistes provenant du sondage *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES) aux É.-U, appariés pour l'âge, le sexe et la race dans l'étude de Vinck-Baroody et coll. et pour l'âge seulement dans l'étude de Hill et coll. Ainsi, d'après ces deux études, le risque global d'être en surpoids ou obèse était comparable entre les autistes et les non-autistes, Vinck-Baroody et coll. ayant trouvé un risque légèrement supérieur d'obésité (1,16 fois) chez les autistes. Les résultats de Hill et coll. montrent toutefois que les enfants autistes de 2 à 5 ans et les adolescents autistes de 12 à 17 ans présentaient des taux de surpoids et d'obésité significativement plus élevés que ceux du groupe contrôle (204). Chez les jeunes non-autistes, la prévalence du surpoids était de 10,9 % plus élevée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans que parmi ceux de 2-5 ans. En revanche, chez les enfants autistes, la prévalence était seulement de 1,9 % plus élevée chez les enfants de 6 à 11 ans par rapport aux 2-5 ans. Cette étude suggère que les jeunes autistes seraient plus enclins à développer une trajectoire de prise de poids plus tôt dans l'enfance.

Ces deux études ont évalué l'impact de différents facteurs sur le risque des jeunes autistes de développer des problèmes de poids (203, 204). Par exemple, toutes deux rapportent une augmentation du risque d'être en surpoids et/ou obèse avec l'âge chez les jeunes autistes. Les deux rapportent également que le niveau d'étude des parents a un impact sur ce risque qui diminue plus le niveau de scolarisation est élevé. D'autre part, Hill et coll. ont trouvé une corrélation entre les problèmes de sommeil et une augmentation du risque d'obésité chez les autistes, alors que cette association n'a pas été observée par Vinck-Baroody et coll. (203, 204). Évidemment, de nombreux autres facteurs ont été identifiés ou sont fortement suspectés de jouer un rôle dans l'étiologie des problèmes de poids des personnes autistes. Parmi ceux

souvent mentionnés, il y a (204, 205) : 1) l'usage des médicaments psychoactifs (p. ex. antipsychotiques; sera discuté en détail dans la section 3.1.6); 2) les prédispositions génétiques impliquées simultanément dans l'obésité et l'autisme (p. ex. microdélétion 11p14.1, *CNV* 16p11.2 et 15q11.2); 3) l'environnement obésogène, c.-à-d. l'abondance de signaux alimentaires combinée à des occasions limitées d'activité physique; 4) l'hypoesthésie face aux indices de satiété ainsi que des préférences alimentaires envers des aliments de haute densité énergétique; 5) les limitations physiques (p. ex. les problèmes moteurs) et la sédentarité; 6) les comportements à table qui augmentent le risque d'avoir des problèmes de surpoids et d'obésité (p. ex. manger trop rapidement est susceptible d'entraîner des excès à la table).

Cependant, comme le souligne Balogun (2016) dans sa revue de littérature, les évidences insuffisantes et les résultats hétérogènes obtenus pour plusieurs de ces facteurs limitent habituellement les conclusions pouvant être tirées à leur sujet (201). Par exemple, deux études récentes ayant effectué l'analyse des données de 2011-2012 du NSCH semblent arriver à certaines conclusions différentes. D'une part, une étude de McCoy et coll. (2016) a analysé les données de 42 747 adolescents de 10 à 17 ans (915 atteints d'autisme) (206) afin d'évaluer l'impact de l'activité physique et des comportements sédentaires sur le poids. Selon les résultats du modèle ajusté, les adolescents autistes sont plus à risque d'être en surpoids (1,27 fois) et obèses (1,72 fois) que les autres adolescents et seraient également moins enclins à atteindre les recommandations de 20 minutes et plus d'activité physique quotidienne. En ce sens, il a été démontré que les différences du niveau d'activité physique entre les deux groupes pouvaient expliquer une partie du risque plus élevé de surpoids et d'obésité chez les adolescents autistes. De plus, cette étude a trouvé une association entre la sévérité de l'autisme, le niveau d'activité physique et le risque d'obésité. Cette étude suggère donc que l'autisme augmente le risque d'obésité en partie à cause d'une diminution de l'activité physique (206).

D'autre part, Corvey et coll. (2016) ont analysé les données de 65 680 jeunes de 6 à 17 ans (1 385 atteints d'autisme). Cette étude a trouvé qu'il y avait 1,76 fois plus de risques d'être obèse chez les jeunes autistes (207). Cependant, après ajustement des résultats pour tenir compte des conditions secondaires de comorbidité, la différence entre les deux groupes s'est avérée non significative. De plus, d'autres facteurs tels que l'âge et l'usage de médicaments

psychoactifs (sauf ceux contre le TDAH) étaient plus susceptibles d'être associés à l'obésité chez les jeunes que l'autisme. Selon le modèle ajusté, le diagnostic d'autisme et le niveau de sévérité de cette condition n'étaient pas des facteurs déterminants pour les problèmes de poids ainsi que pour le niveau quotidien d'activité physique (+ ou – de 20 minutes) et de comportements sédentaires (+ ou – de 2 heures devant un écran). Par contre, certaines conditions secondaires des jeunes autistes (p. ex. TDAH, trouble d'apprentissage, retard de développement) affectaient significativement ces trois mesures. L'âge plus avancé augmentait également substantiellement le risque d'être obèse de ces derniers (12-17 vs 6-11 : 7,81 fois). Des tendances similaires liées à l'âge ont été observées au niveau du risque d'être obèse, de faire moins d'activité physique et d'avoir plus de comportements sédentaires. Dans l'ensemble, Corvey et coll. concluent que l'autisme n'est pas un facteur indépendant pour l'obésité chez les jeunes. Selon eux, l'association entre cette condition, l'obésité et les comportements reliés dans cette population résulte principalement des conditions secondaires et de l'usage des médicaments (207).

Contrairement à l'étude de McCoy et coll. (206), l'étude de Corvey et coll. incluait des jeunes de 6 à 9 ans (207). Or, les résultats de Corvey et coll. chez les 12 à 17 ans au niveau des problèmes de poids et des comportements reliés se rapprochent de ceux de McCoy et coll. chez les 10 à 17 ans. Il est donc possible qu'en plus de l'effet des conditions secondaires, la différence au niveau des groupes d'âge analysés par ces deux études puisse expliquer en partie leurs conclusions différentes concernant le rôle de l'activité physique. Cependant, selon une autre étude utilisant aussi les données 2011-2012 du NSCH, l'effet de l'âge dans les problèmes de poids des adolescents autistes ne serait pas aussi clairement établi (208). Dans cette étude, une fois les données ajustées pour la race, le sexe et le statut socio-économique, aucune augmentation de la prévalence de l'obésité n'a été observée chez les autistes de 10 à 17 par rapport à la population générale.

Par ailleurs, les facteurs de types familiaux semblent avoir un rôle central dans le développement des problèmes de poids chez les enfants et les adolescents autistes (209, 210). Évidemment, l'obésité comporte des composantes génétiques héréditaires pouvant expliquer — au moins en partie — l'impact de cette classe de facteurs (205). Cependant, l'environnement familial particulier pouvant être associé à ces enfants participe possiblement

également à cette situation. En outre, une recherche de Dempsey et coll. (2017) a analysé les données de 1 791 jeunes autistes participant à la recherche *Simons Simplex Collection* sur la génétique de l'autisme dans les familles nord-américaines (209). Le taux d'obésité chez les jeunes de cet échantillon était de 17,5 %. Le fait d'avoir des frères et sœurs (2,66 fois), un père (1,51 fois) ou une mère (2,1 fois) obèse augmentait significativement le risque des jeunes de souffrir d'obésité. Les problèmes d'intériorisation (1,60 fois) et les problèmes psychosomatiques (1,60 fois) augmentaient également ce risque, tout comme l'âge qui a été associé à une augmentation faible, mais significative du risque de 1,01 fois par mois supplémentaire. De façon intéressante, parmi les 3 classes de médicaments psychoactifs qui présentaient suffisamment d'utilisateurs pour être évaluées, les médicaments stabilisateurs d'humeurs, regroupant les antipsychotiques et anticonvulsivants / lithium, ont été associés à une augmentation du risque de 1,80 fois, alors que les médicaments contre le TDAH et les antidépresseurs n'ont pas démontré d'effet significatif. Parmi les autres facteurs analysés, le sexe, la race, l'ethnicité, le QI, les revenus familiaux et le niveau d'éducation de la mère n'ont pas démontré d'effet statistiquement significatif (209).

Similairement, une étude de Granich et coll. (2016) a recruté 208 jeunes autistes de 2 à 16 ans participant à l'étude australienne *Western Australian Autism Biological Registry* afin de mesurer directement l'IMC de ces participants et de leurs parents (210). Au total, 35 % des participants autistes étaient en surpoids (16,3 %) ou obèses (18,8 %) et 25,6 % avaient des parents obèses. Une corrélation significative a été trouvée entre le statut du poids (poids santé vs surpoids vs obèse) de ces jeunes et celui de la mère. De plus, les jeunes dont l'un des deux parents présentait un poids santé étaient plus susceptibles d'avoir un poids santé comparativement aux jeunes dont les deux parents étaient en surpoids ou obèses. Parmi les autres facteurs analysés, le sexe, l'âge, l'ethnicité, la sévérité de l'autisme, le niveau de fonctionnement, le niveau d'éducation des parents, les revenus familiaux, l'utilisation de médicaments psychoactifs et/ou de traitements complémentaires et alternatifs n'ont pas démontré d'association avec le statut du poids des adolescents autistes dans cette étude (210).

En somme, en dépit des résultats et conclusions souvent hétérogènes des études, la littérature tend à confirmer que les problèmes de poids — plus particulièrement d'obésité — sont plus fréquents dans la population autiste. Comme nous l'avons vu, l'impact de plusieurs

facteurs confondants (p. ex. comorbidités, comportements, médicaments) doit être mieux défini par la recherche (211). L'obésité pouvant mener à d'autres complications, les études additionnelles ayant trait aux problèmes de poids dans le contexte du syndrome métabolique dans la population autiste feront l'objet de la prochaine section. Il est important de mentionner en terminant que le rôle des médicaments psychoactifs dans les problèmes de poids et les troubles liés dans la population autiste sera présenté dans la section 3.1.6. Les études ayant traitées de l'obésité dans le contexte du syndrome métabolique

2.4.3.2 Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique (ou cardio-métabolique) regroupe différentes conditions médicales associées à un accroissement du risque de diabète et de maladies cardiovasculaires (212). Les principales conditions considérées dans le diagnostic de ce syndrome sont l'obésité abdominale, la pression artérielle élevée, des niveaux sanguins trop élevés de glucose et de triglycéride ainsi qu'un niveau trop bas de lipoprotéines de haute densité.

L'obésité est un élément décisif de ce syndrome, puisque cette condition est elle-même associée avec le développement des troubles cardio-métaboliques (p. ex. diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, etc.) et de maladies liées (p. ex. athéro-sclérotiques, coronariennes) (193, 194). En outre, le surpoids et l'obésité chez les enfants et les adolescents peuvent entraîner une apparition hâtive de ces troubles et avoir des conséquences néfastes sur la santé physique et psychosociale durant la vie entière des individus (192-194). Comme pour les autres jeunes, ceux atteints d'autisme sont potentiellement plus à risque de développer ce type de troubles s'ils présentent de l'embonpoint ou sont obèses (193, 213).

Jusqu'à maintenant, très peu d'articles ont spécifiquement porté sur les troubles métaboliques liés à l'obésité chez les enfants et les adolescents autistes. Shedlock et coll. (2016) ont analysé les données de 2000 à 2013 du Military Health System (MHS) aux É.-U. afin de comparer la prévalence de ces troubles entre des autistes ($n = 48\,762$) et non-autistes ($n = 243\,870$) de 2 à 18 ans (213). Chaque cas d'autisme était apparié à 5 jeunes non-autistes selon l'âge, le sexe et la période de participation au MHS. Les résultats indiquent que les autistes présentent significativement plus de risque d'être atteints d'obésité (8,2 vs 4,7 %; + 1,85 fois), de diabète de type 2 (1,1 vs 0,4 %; 2,68 fois), d'hypertension (1,0 vs 0,5 %; 2.04

fois), d'hyperlipidémie (3,3 vs 1,7 %; 2,01 fois) et de stéatose hépatique non alcoolique (2,0 vs 1,0 %; 2,74 fois). Parmi les sujets autistes, ceux traités avec certains types de médicaments psychoactifs (antipsychotiques, antidépresseurs ISRS, antiépileptiques, stabilisateurs d'humeurs) présentaient un risque accru d'obésité comparativement à ceux qui n'étaient pas traités avec ces médicaments. L'augmentation la plus marquée provenait des stabilisateurs d'humeur (1,41 fois), suivi des antipsychotiques (1,16 fois), anticonvulsivants (1,14 fois) et les ISRSs (1,13 fois). Les autres types de médicaments psychoactifs (pour le TDAH, antidépresseurs tricycliques, agonistes alpha adrénergiques) n'ont pas démontré d'effet significatif sur le risque. D'autre part, les sujets autistes étaient plus susceptibles de recevoir des médicaments pour le diabète (1,54 fois), l'hypertension (1,19 fois) et l'hyperlipidémie (1,19 fois), soit les trois conditions évaluées au niveau de la médication pour les troubles cardio-métaboliques. Cette recherche suggère que cette situation pourrait indiquer que ces troubles sont plus sévères chez les autistes ou encore que les approches non médicamenteuses pour les soigner (p. ex. diète) sont moins efficaces que chez les non-autistes (213).

Cette dernière étude n'a toutefois pas évalué directement l'association entre l'autisme, l'obésité et le développement des troubles cardio-métaboliques. En plus de l'obésité, d'autres facteurs génétiques et environnementaux sont plausiblement également impliqués dans la prévalence plus élevée de des troubles cardio-métaboliques dans cette population (193, 214, 215). Par exemple, l'obésité et les conditions cardio-métaboliques chez la mère durant la grossesse ont déjà été associées à un risque accru de donner naissance à un enfant qui sera atteint de ces mêmes conditions, mais également d'autisme (93, 117, 216).

Par ailleurs, quelques études ont également évalué les troubles cardio-métaboliques chez les adultes autistes. Tyler et coll. (2011) ont analysé les dossiers médicaux de 108 patients autistes (28,8 ans en moyenne) ayant reçu des soins à la Cleveland Clinic aux É.-U. entre 2005 et 2008 (217). Cette étude rapporte des taux d'obésité de 34,9 %, d'hyperlipidémie de 31,5 % et d'hypertension de 19,4 % parmi ces patients. Les troubles évalués incluaient également le diabète, les problèmes cardiaques et les maladies coronariennes. Seul le risque de souffrir d'hyperlipidémie s'est avéré statistiquement supérieur (2,0 fois) chez les individus autistes par rapport à ceux du groupe contrôle (n = 206, 29,5 ans en moyenne).

Par ailleurs, Croen et coll. (2015) ont comparé la prévalence des comorbidités entre des adultes autistes (n = 1 507) et non-autistes (n = 15 070) inscrits entre 2008 et 2012 au consortium de soins de santé Kaiser Permanente (KP) de Californie (218). En ce qui concerne les trois comorbidités métaboliques évaluées, les adultes autistes ont présenté des taux d'obésité (33,9 vs 27,0 %; risque ajusté de + 1,41 fois) et de diabète (7,56 vs 4,33; + 2,18 fois) significativement plus élevés. Toutefois, le risque de souffrir de la goutte — qui est également considérée comme un facteur de risque de maladie cardio-vasculaire (219) — était comparable entre les deux groupes (218).

Enfin, Chen et coll. (2016) ont analysé les données de 2002 à 2009 du registre national d'assurance santé de Taiwan afin de comparer le risque de diabète de type 2 chez les adolescents et jeunes adultes autistes (< 29 ans; n = 6 122) et non-autistes (n = 24 488; appariés par sexe et âge) (214). La prévalence globale du diabète de type 2 (0,26 vs 0,06 %) et le risque de développer cette condition de santé (+ 3,25 fois) étaient significativement plus élevés chez les individus autistes. L'obésité (3,46 fois) et l'hyperlipidémie (11,11 fois) ont également été associées à une augmentation importante du risque de développer le diabète chez les individus des deux groupes confondus. Selon les auteurs, l'association entre l'autisme et le diabète de type 2 peut s'expliquer par des facteurs directs (c.-à-d. liés à l'autisme de l'individu, p. ex. médicaments) et indirects (c.-à-d. facteurs de risque de l'autisme, p. ex. les conditions métaboliques maternelles) (214, 215).

En résumé, quelques études ont évalué les troubles métaboliques dans la population autiste. Elles suggèrent que l'autisme serait associé à certains de ces troubles chez les enfants et les adultes. Plusieurs facteurs sont susceptibles de contribuer à cette situation, dont l'obésité qui est centrale dans le développement du syndrome métabolique et des troubles reliés.

2.5 Données de santé publique au Canada et au Québec

L'autisme au Canada – Enquête sur l'évaluation des besoins nationaux pour les familles, les personnes atteintes du trouble du spectre autistique est une étude produite en 2014 par l'Alliance canadienne des troubles du spectre autistique (ACTSA) (220). Les informations contenues dans cette enquête portaient sur un total de 5 608 personnes autistes et ont été obtenues auprès de leurs soignants (n = 3 338) et des autres professionnels qui

travaillaient auprès d'elles (n = 2 104). Une minorité d'adultes autistes (n = 166) ont répondu eux-mêmes.

La santé des individus autistes a été évaluée d'après les réponses des soignants et des auto-répondants. Le groupe des « soignants » comprenait 11 % d'enfants de 4 ans et moins, 68 % de jeunes d'âge scolaire de 5 à 17 ans et 20 % d'adultes de 18 ans et plus. D'après les réponses des soignants, les taux les plus élevés de problèmes de santé concomitants diagnostiqués de façon non officielle par des professionnels de la santé étaient la DI (53 %), l'anxiété (52 %), les problèmes de comportements (47 %), le TDAH (33 %), les problèmes de sommeil (30 %) et les troubles gastro-intestinaux (28 %). La majorité des problèmes rapportés se développaient avec le temps et atteignaient leur taux de prévalence le plus élevé à l'âge adulte. Seuls le TDAH et l'asthme étaient plus fréquents dans le groupe des 5 à 17 ans.

Les troubles psychiatriques les plus courants étaient le trouble anxieux (23 %), le TOC (10,4 %) et la dépression (9,2 %). Il semble que 14 % des adultes avaient reçu plus d'un diagnostic psychiatrique, contre 3 % des jeunes d'âge scolaire et 1 % des enfants d'âge préscolaires. Le taux de DI rapporté par les adultes du groupe auto-répondants (22 %) était plus bas que pour les adultes du groupe soignant (65 %).

L'échantillon pour le Québec comptait 401 personnes autistes, soit seulement 7,1 % de l'échantillon total (contre 23,2 % attendus pour être représentatif à l'échelle nationale). Le groupe soignant comprenait 234 individus, dont 14 % de moins de 4 ans, 72 % de 5 à 17 ans et 14 % d'âge adulte. De façon générale, les résultats au Québec étaient similaires à ceux pour l'ensemble du Canada. Parmi les différences notables, il y avait la prévalence du TDAH chez les jeunes d'âge scolaire (49 % Qc vs 37 % Can.), la dépression chez les adultes (19 % vs 33 %), les problèmes de sommeil et gastro-intestinaux chez les adultes (20 % vs 39 %) (220).

L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a publié en 2013 le Portrait de l'usage de médicaments chez les enfants et les adolescents ayant un diagnostic de TSA couvert par le régime public d'assurance médicaments au Québec (RPAM) (221). Une partie des résultats de ce rapport ont ensuite été publiés dans un article de Turgeon et coll. (2014) (222). Ce rapport a aussi analysé la prévalence des diagnostics concomitants de DI, d'épilepsie, de dépression, de troubles anxieux et de TDAH reçus par ces jeunes entre leur

naissance et le 31 décembre 2009. L'échantillon comprenait 2 986 jeunes dont 12 % étaient des enfants âgés de 2 à 5 ans, 54 % des enfants de 6 à 12 ans et 34 % des adolescents de 13 à 17 ans.

En somme, la prévalence des diagnostics de chacun de ces troubles concomitants augmentait avec l'âge. Seuls les diagnostics de DI ont montré une diminution entre 2 groupes d'âge consécutifs, soit des 2 à 5 ans (5,8 %) aux 6 à 9 ans (3,8 %). La prévalence de ce diagnostic augmentait par la suite pour atteindre 23,6 % dans le groupe des 16 et 17 ans. La prévalence des diagnostics d'épilepsie était d'un peu plus de 7 % jusqu'à 9 ans, puis augmentait jusqu'à 15,5 % chez les 16 et 17 ans. Les diagnostics de trouble anxieux (de 4,5 % de 2 à 5 ans jusqu'à 26,4 % pour 16 et 17 ans) étaient plus fréquents que ceux de dépression dans chaque groupe d'âge (de 0 % à 17,6 %). C'est toutefois la prévalence des diagnostics de TDAH qui présentait les taux les plus élevés, soit de 10,8 % de 2 à 5 ans à 44,9 % dès 10 à 12 ans, puis environ 50 % de 13 à 17 ans.

D'après Turgeon et coll. (2014), les écarts entre les différents groupes d'âge pourraient résulter aussi bien d'une augmentation réelle des diagnostics avec l'âge que de la période d'observation plus longue durant laquelle les diagnostics ont été recensés chez les individus plus âgés (222).

Diallo et coll. (2017) se sont également intéressés à la prévalence des comorbidités chez les individus autistes au Québec (69). Cette étude a utilisé les données du Système intégré de surveillance des maladies chroniques du Québec (SISMACQ) regroupant les informations de différentes bases de données de la RAMQ (p. ex. fichier d'information sur les personnes assurées, services médicaux, hospitalisations) pour faire une analyse rétrospective des problèmes de santé et de l'utilisation des soins de santé chez les résidents autistes du Québec. Pour être inclus dans l'échantillon, les individus de 24 ans et moins devaient avoir reçu un diagnostic d'autisme entre 2000 et 2015. Les problèmes de santé chez les autistes (TSA : n = 16 940) et les non-autistes (de la population générale; STSA : n = 1 447 960) de 0 à 17 ans ont ainsi été comparés pour deux périodes: 1) la première année de vies des enfants (maladies, et malformations congénitales) 2) pour la durée de vie des sujets (maladies, comorbidités et malformation). Les taux ont été normalisés selon la structure d'âge de population du Québec en 2001.

Les prévalences de toutes les maladies évaluées pour la première année de vie étaient significativement plus élevées chez les enfants autistes, dont celles du système digestif (TSA 28,3 %; IC95% 27,2-29,3 vs STSA 20,2 %; IC95% 20,1-20,3) ainsi que les maladies congénitales (TSA 20,7 %; IC95% 19,8-21,6 vs STSA 13,6 %; IC95% 13,5-13,7). Les prévalences de plusieurs maladies étaient aussi plus élevées dans l'analyse tenant compte de la durée de vie, dont les troubles mentaux (TSA 85,2 %; IC95% 83,4-87,0 vs STSA 25,3 %; IC95% 25,2-25,4). Parmi ceux-ci, le TDAH (TSA 42,0 %; IC95% 40,7-43,3 vs STSA 9,3 %; IC95% 9,2-9,3), les troubles anxieux et dépressifs (TSA 34,7 %; IC95% 33,1-35,4 vs STSA 7,7 %; IC95% 7,6-7,7), les troubles de comportements (TSA 13,2 %; IC95% 12,5-13,9 vs STSA 2,2 %; IC95% 2,1-2,2) et l'épilepsie (TSA 8,4 %; IC95% 7,9-9,0 vs STSA 1,3 %; IC95% 1,3-1,3) étaient beaucoup plus fréquents chez les sujets autistes, tout comme le retard de développement (TSA 57,1 %; IC95% 55,6-58,6 vs STSA 8,4 %; IC95% 8,3-8,4) et la DI (TSA 6,0 %; IC95% 5,5-6,5 vs 0,2 %; IC95% 0,2-0,2). Dans l'ensemble, cette étude s'accorde avec les études similaires faites à l'extérieur du Québec et suggère que les problèmes de santé sont beaucoup plus fréquents chez les enfants et les adolescents autistes relativement à ceux de la population générale de la province (69). De plus, elle démontre que des bases de données québécoises comme celle du SISMACQ tirée en partie de la RAMQ peuvent être utiles afin d'évaluer l'état de santé des individus autistes.

En résumé

L'autisme est une condition, certains diront une façon d'être, dont la définition clinique a varié au fil des années et qui aujourd'hui est englobé sous le terme spectre du trouble de l'autisme (TSA) basé sur les critères diagnostiques du DSM-5. Une augmentation des cas diagnostiqués a été observée depuis les 20 dernières années avec différentes études rapportant une prévalence variant entre 1 et 2% de la population. Des études observationnelles utilisant des cas identifiés dans des bases de données médico-administratives rapportent des taux similaires et s'avèrent donc utiles dans le suivi de cette population en situation réelle. L'étiologie de l'autisme comprend des contributions génétiques et environnementales, et implique un certain nombre de systèmes cérébraux. En plus des altérations caractéristiques au niveau de l'interaction sociale, de la communication, et de la variété des comportements et intérêts, la présentation de l'ensemble des troubles du spectre autistique varie

considérablement d'un individu à l'autre, et comprend plusieurs problèmes de santé concomitants. Les plus fréquents sont de nature neuropsychiatrique (p. ex. agressivité, troubles anxieux, TDAH, épilepsie), mais aussi physiologiques (p. ex. gastro-intestinaux, obésité, cardio-métaboliques). Cette condition peut avoir un impact important sur le fonctionnement et la qualité de vie des jeunes autistes et leur famille, justifiant la recherche de différentes pistes de solution afin de soutenir ces enfants dans leur développement.

Chapitre III : Recension des écrits - Traitements, thérapies et interventions

Comme nous l'avons vu précédemment, les manifestations et la sévérité des symptômes autistiques ainsi que les comorbidités associées varient largement d'un individu à l'autre. L'autisme est une condition avec laquelle les personnes doivent composer durant toute leur vie (*life-long condition*) (4) et pour laquelle aucun traitement à visée curative n'est disponible (223). Les thérapies utilisées, souvent en combinaison, comprennent donc une gamme d'approches comportementales, psychosociales, éducatives, médicales (pharmacothérapies) et complémentaires/alternatives qui varient selon l'âge et le développement de l'enfant. Les objectifs de traitement se concentrent généralement sur l'amélioration des déficits au niveau de la communication, des interactions sociales, et des comportements restreints, afin d'aider les enfants à développer un plus grand niveau de fonctionnement et d'indépendance. (7, 223).

Plusieurs organismes se sont penchés sur les différentes approches thérapeutiques utilisées en autisme, dont le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (6) britannique, le *US Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) (7, 223) et l'Institut national d'excellence en santé et en service sociaux (INESSS) (224) ici au Québec. Leurs recherches démontrent que malgré un usage fréquent, la force des preuves concernant les différentes options thérapeutiques, dont la psychothérapie (principalement axée sur les approches comportementales) et la pharmacothérapie, demeure faible (223, 224).

Finalement, certains guides de pratiques ont aussi été développés basés sur les données publiées disponibles ainsi que sur l'expérience clinique d'experts dans le domaine, notamment les lignes directrices du *British Association for Pharmacology* (225) et les guide de pratiques du *Autism Treatment Network* (226) Nord-Américain. Notons que dans ces différents guides, le traitement de première intention pour les symptômes autistiques ainsi que pour plusieurs des comorbidités associées, demeure d'ordre non pharmacologique.

3.1 Médicaments psychoactifs

Dans le contexte où les options thérapeutiques non pharmacologiques demeurent limitées, les médicaments psychoactifs sont fréquemment utilisés dans le traitement des personnes autistes, et ce, souvent en combinaison (8, 9). Ils servent à traiter les symptômes psychiatriques concomitants, mais seraient également prescrits pour certains symptômes autistiques (9, 227, 228). Bien que les médicaments psychoactifs puissent être indiqués dans le traitement des comportements difficiles parfois associés à l'autisme (229, 230), il n'est pas clair s'ils sont utiles pour gérer les symptômes caractéristiques (*core symptoms*) de l'autisme ou encore améliorer la qualité de vie (231).

Les études portant sur la fréquence de l'usage des médicaments psychoactifs dans la population autiste démontrent qu'en plus d'être importante, elle augmente avec l'âge et la présence de comorbidités psychiatriques. Cette augmentation de la prévalence d'usage avec l'âge pourrait résulter de l'épuisement des options non pharmacologiques, du fait que les parents d'enfants plus vieux ainsi que leurs médecins soient moins réticents à utiliser ces traitements (9), ou encore découler de l'apparition de nouveaux symptômes psychiatriques durant l'adolescence (232). De plus, l'âge et le type de comorbidités influencent le choix des classes de médicaments psychoactifs de choix. À titre d'exemple, la prévalence des stimulants est plus élevée chez les jeunes, vraisemblablement en raison des symptômes de type TDAH plus fréquents dans cette population (9).

En dépit du fait que la vaste majorité des adolescents et des adultes autistes qui reçoivent des médicaments psychoactifs les prennent pendant plusieurs années (232), il n'existe que peu de données probantes sur leur efficacité dans le traitement de l'autisme (11, 136), et encore moins dans le cadre d'une utilisation concomitante (8).

Les conclusions des études ayant évalué l'innocuité des médicaments psychoactifs sont souvent limitées par le faible nombre d'individus inclus dans les échantillons et/ou par des biais méthodologiques. De plus, il est généralement considéré qu'il y a un manque d'études de qualité concernant le rapport risque-bénéfice de l'utilisation des médicaments psychoactifs chez les populations spécifiques et en dehors des indications officielles (*off-label* : p. ex. pour des âges, des symptômes et à des doses pour lesquels ils n'ont pas été approuvés) (11, 233).

De nombreuses publications soulignent entre autres le manque de données probantes soutenant l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments chez les jeunes et les personnes autistes (9, 11, 136, 233). Les personnes autistes — plus particulièrement les enfants — seraient entre autres plus sensibles aux effets secondaires de ces médicaments (234, 235). De plus, les risques d'effets secondaires augmentent si les médicaments sont utilisés de manière concomitante en raison d'interactions médicamenteuses potentielles, de réactions médicamenteuses indésirables additives et d'«effets de cascade de médicaments» (médicaments utilisés pour traiter les effets indésirables d'autres médicaments) (236).

3.1.1 Classes de médicaments psychoactifs

Les médicaments psychoactifs sont généralement classés parmi 4 grandes catégories pharmacologiques : les antipsychotiques, les antidépresseurs anxiolytiques, les médicaments contre le TDAH et les anticonvulsivants (ou antiépileptiques). Le terme « stabilisateur d'humeur » est également employé pour désigner certains anticonvulsivants (p. ex. valproate, lamotrigine), en plus du lithium (237, 238). Le tableau I présente les médicaments de ces catégories disponibles au Canada qui sont utilisés dans le contexte de l'autisme (11, 136, 156, 239-241). La classification peut varier selon les études et les systèmes utilisés (p. ex. l'*AHFS Pharmacologic-Therapeutic Classification* ©) (242).

Les informations pertinentes concernant l'usage et l'innocuité des antipsychotiques, des antidépresseurs, des anxiolytiques, des médicaments pour le TDAH et des anticonvulsivants chez les personnes autistes seront présentées dans les sections qui suivent. Il est à noter que les effets concernant plus spécifiquement le poids et les troubles cardio-métaboliques seront présentés plus en détail dans la dernière partie de cette section (3.1.6).

Tableau I: Médicaments psychoactifs utilisés dans le contexte de l'autisme

Antipsychotiques	Chlorpromazine (APT), Flupentixol (APT), Halopéridol (APT), Loxapine (APT), Méthotriméprazine (APT), Péricyazine (APT), Perphénazine (APT), Pimozide (APT), Pipotiazine (APT), Prochlorpérazine (APT), Thiothixène (APT), Trifluopérazine (APT), Zuclopenthixol (APT) Aripiprazole (APA), Clozapine (APA), Olanzapine (APA), Quétiapine (APA), Risperidone (APA), Ziprasidone (APA)
Antidépresseurs et anxiolytiques	Alprazolam (BZD), Bromazépam (BZD), Chlordiazépoxide (chlorhydrate) (BZD), Clonazépam (BZD), Diazépam (BZD), Flurazépam (BZD), Lorazépam (BZD), Nitrazépam (BZD), Nortriptyline (ATC), Oxazépam (BZD), Triazolam (BZD) Amitriptyline (ATC), Clomipramine (ATC), Désipramine (ATC), Doxépine (ATC), Imipramine (ATC), Trimipramine (ATC), Maprotiline (ATTC) Bupropion (IRDN), Duloxétine (IRSN), Citalopram (ISRS), Escitalopram (ISRS), Fluoxétine (ISRS), Fluvoxamine (ISRS), Paroxétine (ISRS), Sertraline (ISRS), Trazodone (IRSA), Venlafaxine (IRSN), Moclobémide (IMAO), Phénelzine (IMAO), Tranylcypromine (IMAO), Mirtazapine (NaSSA) Propranolol (BB/AHT), Buspirone
Médicaments pour le TDAH	Amphétamines (sels mixtes; PSTM), Atomoxétine (IRN), Clonidine (AAA/AHT), Dexamphétamine (PSTM), Guanfacine (AAA/AHT), Lisdexamfétamine (PSTM), Méthylphénidate (PSTM)
Anticonvulsifs et stabilisateurs de l'humeur	Carbamazépine, Clobazam, Divalproex sodique, Éthosuximide, Gabapentine, Lamotrigine, Lévétiacétam, Lithium, Mesuximide, Oxcarbazépine, Phénobarbital (BRB), Phénytoïne, Prégabaline, Primidone, Topiramate, Valproate sodique, Vigabatrin

Abréviations : **AAA** – agent/agoniste alpha adrénergique; **AHT** – antihypertenseur; **AP** – antipsychotique; **APA** – antipsychotique atypique; **APT** – antipsychotique typique; **ATC** – antidépresseur tricyclique; **ATTC** – antidépresseur tétracyclique; **BB** – bêta bloquant; **BRB** – barbiturique; **BZD** – benzodiazépine; **IMAO** – inhibiteur de la monoamine oxydase; **IRDN** – inhibiteur de la recapture de la dopamine-noradrénaline; **IRN** – inhibiteur de la recapture de la noradrénaline; **IRSA** – inhibiteur antagoniste de recapture de la sérotonine; **IRSN** – inhibiteur de la recapture de la sérotonine-noradrénaline; **ISRS** – inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine; **NaSSAs** – antidépresseur noradrénergique et sérotoninergique spécifique; **PSTM** – psychostimulant.

3.1.2 Antipsychotiques

Environ 17 % des enfants/adolescents autistes et 43 % des adultes prennent régulièrement des antipsychotiques, ce qui en fait la classe de médicaments psychoactifs la plus fréquemment utilisée dans cette population (9, 243).

Seuls deux antipsychotiques sont approuvés par l'*US Food and Drug Administration* (FDA) pour usage chez la population autiste, soit la rispéridone et l'aripiprazole (9). Aux États-Unis, ces antipsychotiques atypiques sont recommandés dans le traitement de l'irritabilité et de l'agressivité chez les enfants autistes. Cette utilisation n'est pas formellement homologuée au Canada, mais la rispéridone serait également l'antipsychotique le plus utilisé chez les jeunes autistes au Québec (222).

Certaines études rapportent que l'aripiprazole et la rispéridone peuvent diminuer les comportements stéréotypés (235, 244). Toutefois leur utilisation de routine à ce niveau n'est pas recommandée en raison d'un rapport risque / bénéfice défavorable (225, 229). Ces médicaments sont également les plus efficaces dans le traitement des symptômes psychiatriques concomitants tels que les crises de colère, les agressions, les automutilations, l'inattention et l'hyperactivité (225, 245, 246). Cependant, aucun antipsychotique n'a donné de résultats probants dans le domaine des communications et des interactions sociales (244).

Bien que la majorité des études publiées avec les 2 produits soit à court terme, certaines données à plus long terme (aripiprazole 52 semaines ; rispéridone 21 mois) suggèrent que leur efficacité initiale sur l'irritabilité serait maintenue chez la plupart des enfants. Une étude avec aripiprazole (jusqu'à 16 semaines) sur l'arrêt du produit a montré que les taux de rechute ne différaient pas entre les enfants / adolescents randomisés ayant continué l'aripiprazole comparativement aux enfants / adolescents randomisés au placebo, suggérant qu'une réévaluation de l'utilisation de l'aripiprazole après une période de stabilisation des symptômes d'irritabilité est justifiée (244).

L'utilisation des antipsychotiques atypiques dans ces études a toutefois aussi été accompagnée d'effets secondaires importants, dont l'augmentation de l'appétit, la prise de poids, la somnolence, la fatigue, les vertiges, les nausées, la constipation, l'hypersalivation, la hyperprolactinémie (rispéridone) et les symptômes extrapyramidaux (7, 225). Pour ces raisons, l'utilisation des antipsychotiques atypiques devrait être limitée aux individus présentant des symptômes graves, comme par exemple des risques de blessures pour eux-mêmes ou pour autrui (7, 143, 229). La décision de prescrire un antipsychotique atypique doit donc tenir compte du ratio risque / bénéfice pour chaque individu de concert avec leur famille (143, 247). Un suivi de l'efficacité et de la tolérance au traitement antipsychotique devrait être effectué dans les 4 à 6 semaines suivant l'initiation (229) et tous les 3 mois par la suite (143, 247). Lorsqu'utilisé dans le traitement de l'irritabilité, après une période de ≥ 12 mois sans symptôme, un sevrage progressif ou l'arrêt du traitement devrait être considéré (143).

Les autres antipsychotiques atypiques (p. ex. clozapine, olanzapine, quetiapine, ziprasidone) ne sont pas considérés comme des traitements de première ligne en raison du manque de données probantes concernant leur efficacité et leur innocuité dans le contexte de

l'autisme (156, 248). Leur utilisation est également limitée par leurs effets sédatifs et les effets secondaires potentiellement dangereux que certains peuvent causer (p. ex. agranulocytose avec la clozapine, arythmie avec la ziprasidone) (156).

Jusqu'à maintenant, l'halopéridol est le seul antipsychotique typique dont les preuves sont jugées suffisantes pour soutenir son utilisation chez les individus autistes (156). Ce neuroleptique serait efficace pour améliorer les troubles d'agressivité sévères, les accès de colère chez les jeunes ainsi que pour améliorer leur capacité d'apprentissage lorsque combiné à des thérapies comportementales et du langage (156, 249). Il peut également permettre de réduire l'irritabilité, l'hyperactivité et la sévérité globale des symptômes autistiques chez les adolescents et les jeunes adultes (250). L'usage de l'halopéridol et des autres antipsychotiques typiques (p. ex. fluphénazine, perphénazine) est toutefois plus souvent associé au développement de symptômes extrapyramidaux (156, 251). Pour cette raison, les antipsychotiques atypiques sont généralement préférés aux antipsychotiques de première génération.

3.1.3 Antidépresseurs et anxiolytiques

Les antidépresseurs et les anxiolytiques regroupent plusieurs différentes classes d'agents (tableau I). Jobski et coll. (2017) ont observé une prévalence globale médiane de l'utilisation des antidépresseurs dans la population autiste qui serait de 17,2 % (9), un pourcentage en décroissance constante depuis le milieu des années 2000. Cette diminution est possiblement due au grand nombre d'études qui démontrent l'efficacité limitée de cette classe de médicaments dans le traitement des symptômes caractéristiques (*core symptoms*) de l'autisme (9).

Les données actuelles sont généralement considérées insuffisantes pour recommander l'utilisation de routine des ISRS et des antidépresseurs tricycliques (ATC) dans le traitement de l'autisme (136, 225, 229, 252). Certaines données associent la prise de fluoxétine et de fluvoxamine à une diminution des comportements répétitifs chez les adultes (136, 252). Ces deux ISRS auraient également permis de réduire l'anxiété (fluoxétine), les idées fixes (fluvoxamine) et les problèmes d'agressivité (fluvoxamine). Quelques travaux de recherches suggèrent aussi que l'escitalopram et la sertraline permettent d'améliorer certains symptômes

de comorbidités psychiatriques (11, 235). Chez les enfants, toutefois, des études cliniques randomisées rapportent que l'utilisation du citalopram et de la fluoxétine n'a pas entraîné de bénéfices cliniquement significatifs par rapport au groupe contrôle (225, 253). De plus, le citalopram occasionne des effets secondaires importants (p. ex. impulsivité, hyperactivité, stéréotypie).

Malgré le peu de preuves de leur efficacité, les ISRS et autres antidépresseurs comme le trazodone, la mirtazapine et la venlafaxine sont couramment utilisés en autisme pour soulager l'anxiété, la dépression et d'autres manifestations psychiatriques associées (p. ex. troubles du sommeil), par extrapolation de leur efficacité chez la population en général (225, 254). Bien que la réponse au traitement puisse prendre plusieurs semaines, certains effets secondaires peuvent néanmoins se manifester rapidement en début de traitement (p. ex. agitation, manies et hypomanies, somnolence). Pour cette raison, il est important d'en aviser la famille et un suivi mensuel devrait être réalisé par le clinicien (254). De plus, bien que les antidépresseurs en général soient jugés sécuritaires pour traiter les troubles dépressifs, certains ont été associés à un risque accru d'automutilation ainsi que de pensées et comportements suicidaires chez les jeunes de la population générale (255, 256). Dans ce cas, la venlafaxine, la paroxétine, le trazodone et la mirtazapine ont particulièrement été pointés du doigt. Il est donc conseillé de surveiller de près les patients utilisant ces médicaments et d'éviter la venlafaxine et la paroxétine chez les adolescents. Similairement, il a été suggéré que chaque clinicien devrait s'assurer que les bénéfices escomptés avec les agents ISRS surpassent les risques encourus avant de prescrire ces médicaments à leurs patients autistes (234, 255).

En ce qui concerne les ATC, deux études cliniques randomisées ont évalué l'efficacité de la clomipramine chez des enfants et des adolescents autistes (257). Selon ces études, ces médicaments pourraient améliorer certains symptômes autistiques, l'irritabilité et les TOC concomitants. Cependant, le faible nombre de participants et l'hétérogénéité des paramètres évalués dans ces études en limitent l'interprétation (257). D'autre part, les résultats d'une étude ouverte ont suggéré que la clomipramine réduit les stéréotypies chez les adultes. Cependant, un essai à double insu aurait montré que ce médicament est moins efficace et cause des effets indésirables plus sévères que l'halopéridol chez les adultes (136). Enfin, quelques études suggèrent que l'amitriptyline et la nortriptyline pourraient être utilisées pour

réduire l'hyperactivité, l'impulsivité, les agressions et d'autres symptômes concomitants chez les enfants (11, 258). Néanmoins, il est généralement recommandé d'éviter les ATC en raison de leur efficacité plus limitée, de leur tolérabilité plus faible et de leurs effets indésirables plus marqués comparativement aux autres antidépresseurs (136, 257).

Par ailleurs, les anxiolytiques de la classe des benzodiazépines (p. ex. diazépam, lorazépam) sont fréquemment utilisés pour le traitement de l'anxiété et des problèmes de sommeil dans la population générale, mais beaucoup moins chez les personnes autistes. Ceci résulte possiblement du fait que les benzodiazépines seraient plus susceptibles de causer une réaction paradoxale chez ces dernières (p. ex. augmentation des agressions, profonde agitation, désinhibition des comportements et de la parole) (259).

3.1.4 Médicaments pour le TDAH

Les médicaments pour le TDAH (tableau I) incluent des substances psychostimulantes et d'autres considérées comme non-stimulantes (clonidine, guanfacine, atomoxétine). Selon l'analyse de Jobski et coll. (2017), la prévalence médiane de l'utilisation de ces médicaments dans la population autiste est de 16,6 % (9). Contrairement aux antipsychotiques et aux antidépresseurs, l'usage des stimulants est plus élevé chez les enfants (19,0 %) et diminue graduellement à l'adolescence (13,9 %) et à l'âge adulte (11,2 %). Cette tendance reflète probablement une diminution des symptômes de type TDAH de l'enfance à l'âge adulte, alors qu'en parallèle d'autres manifestations psychiatriques s'accroissent ou apparaissent avec l'âge (9).

Le méthylphénidate et les autres psychostimulants sont considérés comme les traitements de première ligne contre le TDAH chez les enfants neurotypiques. Jusqu'à maintenant, les études comparatives contrôlées par placebo dans le contexte de l'autisme ont seulement porté sur les effets du méthylphénidate à libération immédiate chez les enfants. Il ne semble toujours pas exister d'étude sur le méthylphénidate à libération prolongée et sur les psychostimulants à base d'amphétamine (11, 225, 260, 261).

Diverses études soutiennent que le méthylphénidate permet de réduire les symptômes concomitants de type TDAH chez les enfants autistes (11, 235, 262, 263). Cependant, ces études étaient de courte durée (de 1 à 12 semaines). De plus, il semble que le taux de réponse

à ce médicament soit plus bas chez les enfants autistes comparativement aux autres enfants. Les enfants autistes seraient également plus à risque de subir des effets secondaires comme l'irritabilité, l'agitation, l'insomnie, la diminution d'appétit, le retrait social et les crises émotives (223, 225), effets secondaires qui mèneraient à l'interruption du traitement. Certaines hypothèses ont été émises au niveau de différentes variantes génétiques chez les personnes autistes qui pourraient changer la réponse au méthylphénidate, ce qui permet d'espérer qu'on pourrait mieux identifier les enfants autistes susceptibles d'obtenir de bons résultats avec ce traitement (264).

Des agents non-stimulants ont également fait l'objet d'essais cliniques, lesquels ont démontré que l'atomoxétine contribue à réduire les symptômes d'hyperactivité, d'impulsivité et d'opposition chez les jeunes autistes sur une période allant jusqu'à 28 semaines (225, 265-268). Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés incluent les nausées, la fatigue et l'insomnie, mais auraient toutefois tendance à s'atténuer avec le temps (223). Globalement, il semble que l'atomoxétine serait plus efficace contre l'hyperactivité que pour les problèmes d'attention. Toutefois, ses effets seraient plus modestes que les agents psychostimulants comme le méthylphénidate (223, 225, 268, 269).

La guanfacine et la clonidine sont deux $\alpha 2$ -agonistes développés à l'origine comme antihypertenseurs. Ils ciblent principalement l'hyperactivité et l'impulsivité, et sont souvent utilisés comme adjuvants aux médicaments stimulants, bien qu'ils puissent aussi être prescrits en monothérapie. Les effets sédatifs importants de la clonidine peuvent également être utilisés pour aider à l'endormissement, mais ils sont peu utiles pour le maintien du sommeil en raison la courte demi-vie de cet agent. La guanfacine a l'avantage d'avoir une durée d'action un peu plus longue et de présenter moins de sédation que la clonidine. Les études disponibles avec ces médicaments chez les enfants autistes sont toutefois de courte durée (4 à 8 semaines) et ont inclus de très petits échantillons (225, 263).

3.1.5 Anticonvulsivants et stabilisateurs de l'humeur

Les anticonvulsivants (tableau I) sont principalement utilisés pour réguler les anomalies de l'activité cérébrale durant les crises d'épilepsie, bien que certains

anticonvulsivants, ainsi que le lithium soient approuvés pour le traitement d'autres troubles comorbides comme le trouble bipolaire (270).

Les agents anticonvulsivants sont utilisés pour traiter l'épilepsie comorbide associée à l'autisme (241). Dans ce cas, le valproate, la lamotrigine, le lévétiracétam et l'éthosuximide offrent le meilleur compromis bénéfice/risque. Ces médicaments sont utilisés seuls ou en combinaison et permettent généralement de bien maîtriser les convulsions. D'autre part, des médicaments comme la carbamazépine, le valproate et le lithium sont approuvés aux É.-U. pour traiter le trouble bipolaire à partir de l'âge de 10 ans et la manie (lithium) à partir de 12 ans (233, 271). Toutefois ces médicaments ainsi que d'autres dans cette même catégorie, sont utilisés en dehors des indications officielles dans le traitement d'autres troubles psychiatriques pédiatriques (271). Or, l'innocuité de la plupart de ces médicaments a été peu étudiée chez les jeunes.

Les différentes formes de valproate (p. ex. acide valproïque, divalproex sodique) permettent entre autres de réduire les comportements compulsifs et répétitifs, ainsi que l'irritabilité (11, 237, 272). Par exemple, une étude randomisée menée auprès de 27 jeunes autistes (âgés de 9,5 ans, en moyenne) a mis en évidence une diminution significative de l'irritabilité chez les enfants qui ont été traités avec le divalproex sodique (272). Des résultats intéressants ont également été obtenus avec le topiramate lors d'un essai à double insu contrôlé effectué avec 40 jeunes autistes âgés de 4 à 12 ans (273). Selon les résultats de cet essai, la combinaison du topiramate et de la rispéridone serait plus efficace dans le traitement de l'irritabilité et des problèmes de comportements sévères que l'emploi du rispéridone seul. Toutefois, l'attractivité du topiramate est limitée par sa faible tolérabilité et par ses effets cognitifs et comportementaux indésirables chez certains individus (237).

La lamotrigine n'a démontré aucun effet tangible d'amélioration des symptômes autistiques lors d'une étude à double insu réalisée auprès de 35 enfants autistes (274) et les résultats concernant l'efficacité du lévétiracétam dans la réduction de l'agressivité (entre autres) sont à tout le moins partagés (11).

De façon générale, les échantillons restreints limitent la portée des conclusions sur l'efficacité des anticonvulsivants dans le traitement des symptômes autistiques (237, 270).

Une revue systématique/méta-analyse portant sur cette classe de médicaments n'a trouvé aucune différence significative causée par leur utilisation dans le contexte de l'autisme pour le traitement de l'irritabilité, de l'agressivité et des comportements stéréotypés (270). De plus, il est bien connu que ces médicaments peuvent engendrer de nombreux effets secondaires, dont certains sont graves (p. ex. prise ou perte marquée de poids, hépatotoxicité, déséquilibres électrolytiques, problèmes endocriniens, cutanés et métaboliques) (241, 271). Ces médicaments sont également reconnus pour leur propension à produire des interactions médicamenteuses (271). Nous devons donc conclure que bien que ces médicaments soient appropriés pour le traitement de l'épilepsie comorbide, les données actuelles sont insuffisantes pour recommander leur utilisation dans d'autres circonstances (11, 237).

3.1.6 Innocuité cardio-métabolique des médicaments psychoactifs

Tel que brièvement mentionné dans les sections précédentes, l'impact des médicaments psychoactifs au niveau du poids peut varier sensiblement d'une classe à l'autre. Par exemple, les antipsychotiques sont reconnus pour leur tendance à augmenter l'appétit et à faire prendre du poids, alors qu'à l'inverse les médicaments pour le TDAH (psychostimulants et atomoxétine) entraînent souvent une diminution de l'appétit et du poids. Puisque les médicaments psychoactifs ont des profils pharmacologiques variés, plusieurs neurotransmetteurs, récepteurs et systèmes sont impliqués (275, 276). Des mécanismes neuro-hormonaux et / ou neuroendocriniens influençant les comportements alimentaires peuvent entrer en ligne de compte (277). De plus, le polymorphisme génétique pourrait contribuer à la variabilité individuelle du risque associé à l'utilisation de ces médicaments sur le poids et différents paramètres cardio-métaboliques (p. ex. glycémie, lipides sanguins) (276).

Une revue de la littérature, analysant les effets métaboliques des antipsychotiques, des antidépresseurs et des stabilisateurs de l'humeur chez les jeunes et les adultes souffrant de schizophrénie, de trouble bipolaire ou de dépression, a associé les antipsychotiques (principalement atypiques), les antidépresseurs (surtout la mirtazapine, la paroxétine et les antidépresseurs tricycliques) et les stabilisateurs de l'humeur (lithium, acide valproïque) à une élévation du risque d'obésité, de dyslipidémie, de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires (278). La contribution des médicaments psychoactifs demeure toutefois difficile à départager de l'impact des conditions reliées à leur utilisation puisque plusieurs

problèmes de santé mentale tels que la dépression, l'anxiété, l'agressivité et le trouble déficitaire de l'attention et l'hyperactivité (TDAH) ont également été associés au gain de poids, à l'obésité et autres désordres cardio-métaboliques (279).

La propension des antipsychotiques atypiques à faire prendre du poids rapidement et causer des problèmes cardio-métaboliques (p. ex. diabète de type 2, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, etc.) est bien documentée (233, 278, 280, 281). Ces effets sont observés chez les jeunes et les adultes, mais les enfants et les adolescents seraient possiblement encore plus sensibles aux effets obésogènes et métaboliques de ces médicaments. Bon nombre d'études rétrospectives, méta-analyses et revues systématiques font état du risque accru de gain de poids et d'obésité associé aux antipsychotiques, et aux atypiques en particulier, chez les jeunes avec des diagnostics psychiatriques divers (280). Selon une méta-analyse analysant les effets métaboliques secondaires aux antipsychotiques atypiques chez les enfants et les adolescents à partir des études randomisées-contrôlées avec placebo, le nombre de sujets à traiter avant d'avoir une prise de poids cliniquement significative ($NNH = \text{Number Needed to Harm}$) est de 3 pour l'olanzapine, 6 pour la rispéridone, 9 pour la quétiapine, 12 pour l'aripiprazole et 36 pour la ziprasidone (non différent du placebo) (282). De plus, certaines études rétrospectives de base de données médico-administratives américaines rapportent un risque plus élevé de diabète de type 2 chez les jeunes utilisant des antipsychotiques (283, 284). Bobo et coll. (2013) rapporte que ces derniers présentaient un risque trois fois plus élevé de diabète de type 2 ($HR = 3,03$ ($IC \text{ à } 95\% = 1,73-5,32$)) dans leur étude de cohorte rétrospective effectué chez 28 858 initiateurs de médicaments antipsychotiques provenant de la base de données Medicaid du Tennessee (280).

La littérature suggère que l'aripiprazole et la ziprasidone seraient les antipsychotiques atypiques avec le moins d'impact sur le poids (195, 233, 280). Globalement, ces deux médicaments et la rispéridone seraient également associés à des effets métaboliques moins sévères que les autres médicaments de cette classe. À l'opposé, la clozapine et surtout l'olanzapine sont considérés comme les antipsychotiques présentant les plus grands risques d'induire des prises de poids importantes et des effets métaboliques significatifs. Bien que tous les antipsychotiques puissent avoir un impact sur le poids, les antipsychotiques de première génération seraient associés à des gains pondéraux moins importants que les

atypiques (280). L'affinité variable de ces différents antipsychotiques pour les récepteurs histaminiques (H_1) pourrait expliquer ces différences (275).

Les études cliniques ayant spécifiquement évalués l'impact des antipsychotiques atypiques chez les enfants et les adolescents autistes démontrent que l'usage de l'aripiprazole et de la rispéridone entraîne une augmentation significative de l'appétit et de l'IMC (285-290). D'après certaines publications, la rispéridone et l'aripiprazole ont globalement des effets comparables au niveau de l'augmentation du risque de prise de poids significative chez les jeunes autistes (aripiprazole 6.28 fois, rispéridone 7.76 fois) (290), ainsi que de l'augmentation de l'IMC (par année de traitement : aripiprazole + $2.05 \text{ kg/m}^2 \pm 5.02$; rispéridone + $2.36 \text{ kg/m}^2 \pm 3.80$) (291). Par ailleurs, une recherche de Yoon et coll. (2016) chez 202 autistes de 2 à 20 ans ayant utilisé des antipsychotiques atypiques sur une période allant jusqu'à 4 ans, rapporte une augmentation de l'IMC avec l'aripiprazole, de la rispéridone et l'olanzapine (290), tandis que la ziprasidone et la quétiapine n'ont pas démontré d'effets significatifs. En ce qui a trait aux antipsychotiques de première génération, dans une étude comparant la rispéridone à l'halopéridol chez les enfants et adolescents autistes, les deux groupes ont présenté une prise de poids; poids moyen avec la rispéridone de $33,3 \text{ kg} \pm 9,1$ (semaine 0) à $37,6 \pm 9,8$ (semaines 24), et avec halopéridol, de $42,1 \text{ kg} \pm 17,9$ (semaine 0) à $46,7 \pm 18$ (semaine 24). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes au niveau de la prise de poids à la fin de l'étude ($p = 0,2995$) (292).

Les troubles métaboliques causés par les antipsychotiques atypiques dans le contexte spécifique de l'autisme n'ont toujours pas été évalués extensivement. L'étude de Marcus et coll. (2011) chez 330 jeunes autistes rapporte qu'après 9 mois de traitement avec l'aripiprazole des anomalies métaboliques ont été constatées chez 2 % des sujets au niveau de la glycémie, 5 % pour le cholestérol total (7 % cholestérol-LDL et 30 % -HDL) et 5 % pour les triglycérides (288). Cependant, de nouvelles recherches seront nécessaires afin de déterminer s'il existe des distinctions relativement aux non-autistes. Notons finalement qu'une étude randomisée contrôlée de 16 semaines suivi d'une étude ouverte de 32 semaines ont démontré que la metformine serait utile pour arrêter le gain de poids associé aux antipsychotiques atypiques chez les enfants autistes (293).

En plus des évidences concernant les antipsychotiques, la littérature tend à démontrer que certains antidépresseurs (p. ex. ISRS, mirtazapine) présentent également des risques en terme de prise de poids et de troubles cardio-métaboliques chez les enfants et adolescents (233). Le degré d'action sérotoninergique et antihistaminique de ces différentes molécules contribuerait à ce phénomène (275). Bien que non spécifique à l'autisme, une étude rétrospective chez 11 970 enfants et adolescents recevant des antidépresseurs a trouvé un risque plus élevé de prise de poids (1,49 fois), de diabète de type 2 (1,37 fois) et de dyslipidémie (1,44 fois) chez ceux traités avec des ISRS comparativement à un échantillon aléatoire de 4 500 jeunes ne recevant pas de médication psychoactive (294). Aussi, selon une étude américaine rétrospective utilisant la base de données Medicaid, l'utilisation des ISRS, IRSN et ATC serait associée à un risque accru de diabète de type 2 chez les jeunes âgés de 5 à 20 ans (295). Ce risque augmenterait en fonction de la dose et la durée de traitement.

Globalement, il existe peu d'études ayant évalué le gain de poids associé à l'utilisation des antidépresseurs chez les personnes autistes et celles publiées rapportent des résultats variables (195). Par exemple, la fluoxétine a été associée à une légère anorexie et a diminué l'appétit chez des adultes autistes participant à une étude d'une durée de 12 semaines (296) et aucun effet sur le poids n'aurait été observé dans une autre étude de 8 semaines cette fois chez les enfants et adolescents (297). D'autre part, la mirtazapine a provoqué une augmentation de l'appétit et un gain de poids significatif (supérieur à 7 %) chez 3 des 26 individus autistes âgés de 3 à 23 ans participant dans une petite étude ouverte d'une durée allant jusqu'à 1 an (298).

Certains anticonvulsivants / stabilisateurs de l'humeur sont associés au gain de poids (195). Les études dans le trouble bipolaire ont identifié le valproate et le lithium comme présentant cet effet indésirable (275). Une étude randomisée de 8 semaines ayant évalué l'utilisation de la risperidone, du lithium et du valproate chez les enfants et adolescents avec trouble bipolaire rapporte une prise de poids plus importante avec la rispéridone comparativement au lithium (3.31 vs 1.42 kg) et au valproate (3.31 vs 1.67 kg) (299). Selon une étude américaine rétrospective utilisant la même base de données Medicaid que mentionnée plus haut, l'utilisation du valproate serait aussi associée à un risque accru de diabète de type 2 chez les jeunes âgés de 5 à 20 ans (300). Peu d'études portent sur l'usage de ces médicaments dans le contexte de l'autisme (237). Toutefois, dans un essai en double

aveugle, contrôlée par placebo avec le valproate chez des jeunes autistes âgés de 6 à 20 ans, l'augmentation de l'appétit a été rapportée comme un effet secondaire important (301).

D'autre part, les médicaments pour le TDAH sont reconnus pour leur tendance à réduire l'appétit. Selon une revue de littérature récente de Clavena et Bonati (2017), les taux de diminution de l'appétit rapportés par les études chez les enfants et les adolescents vont de 3 à 56 % avec le méthylphénidate, de 28 à 59 % avec les amphétamines et de 3 à 50 % avec l'atomoxétine (302). Un seul taux de 7 % a été rapporté pour la guanfacine. Plusieurs études ont associé l'usage des stimulants et de l'atomoxétine chez les enfants et les adolescents à une diminution de la prise de poids, de l'IMC et possiblement de la croissance (302). Par ailleurs, une revue systématique de 18 études chez les jeunes utilisant des psychostimulants rapporte une diminution moyenne de la croissance et de la prise de poids de 1 cm et de 1 kg par année par rapport à ceux de groupes contrôle (303).

En ce qui a trait aux études en autisme, une méta-analyse incluant 4 études randomisées contrôlées avec le méthylphénidate rapporte une augmentation de plus de 15 % de la probabilité d'éprouver une perte d'appétit par rapport au placebo, un taux qui serait similaire à celui vu chez les enfants neurotypiques utilisant cette médication (262). De plus, une revue systématique de l'atomoxétine incluant six études pour le traitement de l'hyperactivité chez des enfants autistes mentionne la perte d'appétit et de poids parmi les effets indésirables les plus fréquents (304). Une de ces études rapporte une perte de poids de 0.8 kg en 8 semaines (305). Il est à noter que bien que la littérature rapporte que les médicaments pour le TDAH sont associés à des risques significatifs de réduction de l'appétit, de perte de poids et de ralentissement de la prise de poids durant la croissance, le TDAH en lui-même serait dans l'ensemble associé à un plus grand risque de surpoids et d'obésité chez les jeunes et les adultes (306).

L'usage important des médicaments psychoactifs est une des principales hypothèses suggérées pour expliquer la fréquence élevée des problèmes de poids dans la population autiste. Cependant, des résultats variables concernant l'impact de ces médicaments ont été obtenus par le biais d'études ayant évalué les facteurs responsables de l'obésité dans cette population (205). Par exemple, parmi les études présentées en annexe 2, certaines comme celles de Hill et coll. (2015) ont trouvé que les enfants autistes obèses utilisaient davantage de

médicaments psychoactifs que ceux sans problèmes de poids (204). Parmi les différentes classes évaluées, seulement les antipsychotiques atypiques (4,8 % vs 8,1 %) et les ISRS (4,8 % vs 7,9 %) présentaient une différence significative. Similairement, Corvey et coll. (2016) suggèrent que l'utilisation de médicaments psychoactifs (sauf ceux contre le TDAH) est plus susceptible d'être un facteur d'obésité chez les jeunes autistes que l'autisme en lui-même (OR:1.57; IC95%:1,09–2,26) (207). Finalement, Shedlock et coll. (2016) ont conclu que les enfants autistes utilisant des stabilisateurs de l'humeur (OR:1.41; IC95%:1,19–1,66), antipsychotiques (OR:1.16; IC95%:1,13–1,19), anticonvulsivants (OR:1.14; IC95%:1,11–1,17) ou ISRS (OR:1.13; IC95%:1,10–1,16) avaient une probabilité accrue d'obésité, et ce par augmentation de 10 % de jours prescrits (213). À l'inverse, des études comme celle de Granich et coll. (2016) et de Vinck-Baroody (2015) n'ont pas observé d'association entre l'usage de ces différentes classes de médicaments et les problèmes de poids chez les jeunes autistes (203, 205, 210). Selon cette dernière étude, les stimulants et les antipsychotiques avaient respectivement tendance à diminuer et augmenter les problèmes de poids (203). Toutefois, ces tendances n'étaient pas significatives dans le modèle ajusté. Tout comme l'impact global des médicaments psychoactifs sur les problèmes de poids (OR:1,25; (IC95% : 0,85–1,83).

À la lumière des résultats inconsistants rapportés par les études, une revue de littérature récente de Matheson et Douglass (2017) conclut que l'usage important de médicaments psychoactifs chez les jeunes autistes ne serait pas la cause principale de la prévalence élevée de surpoids et d'obésité dans cette population (205). Il est important de reconnaître que ces enfants peuvent prendre une combinaison de médicaments et qu'il peut donc être difficile sans essais cliniques contrôlés randomisés rigoureux d'évaluer adéquatement les effets secondaires potentiels, tels que le poids gain, pour chaque médicament isolément (205). De façon générale, il est recommandé aux professionnels de la santé de surveiller les variations de poids chez les patients utilisant des médicaments psychoactifs. Idéalement, des mesures de poids et de grandeur devraient être prises au début des traitements, puis à l'occasion de suivi régulier (p. ex. à 3 mois, puis aux 6 mois) (233, 247). De plus, l'évolution de la grandeur et de l'IMC des jeunes devrait être comparée à la courbe de croissance de référence pour l'âge et le sexe.

3.2 Traitements complémentaires et alternatifs

Plusieurs parents d'autistes sont tentés d'explorer des avenues thérapeutiques complémentaires et alternatives (p. ex. produits naturels, diètes spéciales, thérapies psychocorporelles) pour soulager leurs enfants (307). La littérature rapporte des taux allant de 28 % à 95 % (avec une médiane de 54 %) de prévalence de ce type de traitements chez les jeunes autistes, les taux les plus élevés étant corrélés avec la présence de comorbidités et/ou de symptômes plus sévères (307, 308).

La crainte des effets secondaires ou des médicaments en général seraient les raisons principales pour lesquelles certains parents choisiraient de se tourner vers des traitements complémentaires et alternatifs pour leurs enfants autistes (309), traitements dont ils surestiment parfois l'efficacité (ou sous-estiment les effets secondaires) (310). Bien qu'ils paraissent anodins, la plupart de ces traitements présentent des risques pour la santé. Certains comme la chélation et l'ingestion de solutions de chlorite de sodium (connu comme la solution minérale miracle) peuvent même causer des problèmes graves et potentiellement mortels (311, 312). L'utilisation des solutions de chlorite de sodium chez les humains est d'ailleurs officiellement interdite au Canada (313).

3.2.1 Produits naturels et suppléments

Les traitements à base de produits naturels et de suppléments destinés aux enfants autistes sont très répandus. Aux États-Unis, entre 52 % à 74 %, de ces jeunes consomment des produits de santé naturels ou des suppléments nutritionnels, alors que la proportion oscille entre 24 % et 28 % chez les enfants neurotypiques (314, 315). Quelques-uns des produits qui ont fait l'objet d'études au niveau de l'autisme sont présentés plus bas à titre d'exemple.

Mélatonine : Des analogues synthétiques de cette neurohormone sont disponibles en vente libre sous forme de supplément. Plusieurs recherches ont montré que la prise de mélatonine exogène avant le coucher peut favoriser le sommeil des personnes autistes en réduisant la période d'endormissement, le nombre d'éveils nocturnes et l'insomnie (178, 316, 317). La prise de mélatonine pourrait également permettre d'améliorer les comportements diurnes des enfants autistes (316). L'amélioration des symptômes normalement exacerbés par les problèmes de sommeil peut vraisemblablement contribuer à expliquer ces effets (179). De

plus, selon un essai randomisé de 12 semaines, la prise de mélatonine combinée à des thérapies comportementales serait plus efficace que l'un ou l'autre de ces traitements pris séparément (317). L'usage de la mélatonine est généralement considérée comme étant sécuritaire, facilement accessible et peu dispendieux (11, 178). Dans ce contexte, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ne suffisent pas, la mélatonine serait une option à privilégier chez les enfants autistes (178, 179, 318).

Oméga-3 : Les suppléments d'oméga-3 à base d'huile de poisson sont utilisés comme traitement putatif des troubles dépressifs et de l'humeur (319). Certains ont avancé l'hypothèse qu'un déficit en oméga-3 pouvait participer au risque de développer l'autisme. Une revue de littérature effectuée en 2011 par la Collaboration Cochrane a permis de recenser seulement 2 études randomisées contre placebo ayant évalué les effets des oméga-3 sur les symptômes des enfants autistes (37 enfants au total) (320). Plus récemment, une revue de littérature de 2015 a retrouvé seulement deux études randomisées supplémentaires (168 enfants au total) (321). Selon ces revues, aucune étude ne permet de conclure que les oméga-3 améliorent les symptômes autistiques (320, 321).

Probiotiques : La recherche montre un intérêt accru envers les effets de l'axe microbiote-intestin-cerveau sur les comportements et les troubles psychiatriques (322). En outre, il est présumé que les altérations fonctionnelles du microbiote intestinal sont plus fréquentes chez les personnes autistes. Des tests sur des souris ont montré des résultats intéressants concernant la possibilité de modifier ce microbiote afin d'améliorer les symptômes autistiques (323, 324). En ce sens, des articles de revue récents soulignent le potentiel de l'utilisation des antibiotiques et des probiotiques dans le traitement de ces symptômes (325, 326). Cependant, jusqu'à maintenant les études suggérant que les probiotiques améliorent ces symptômes sont peu nombreuses et présentent d'importantes limites (p. ex. cas unique/petit échantillons, lacunes méthodologiques) (327, 328).

Multivitamines et autres suppléments : Un sondage mené auprès de médecins américains rapporte que 49 % d'entre eux recommandent à leurs patients autistes de consommer des suppléments de multivitamines (comparativement à 19 % pour les probiotiques et 25 % pour la mélatonine et les oméga-3) (329), entre autres car il est bien connu que ces personnes souffrent souvent de déficits nutritionnels et de déséquilibres

métaboliques (330, 331). Un essai clinique randomisé mené chez 141 enfants et adultes autistes a montré qu'un supplément de vitamines et minéraux titré de façon graduelle sur 21 jours s'est avéré bénéfique pour améliorer le statut nutritionnel et métabolique (330). Dans ce cas, les suppléments ont aussi diminué la sévérité des symptômes d'autisme tels que mesurés par le « Parental Global Impression-Revised (PGI-R) ». Le groupe recevant des suppléments a obtenu des scores plus élevés dans chacune des sous-catégories du PGI-R. Ainsi, des améliorations relativement modestes, mais statistiquement significatives ont été constatées pour le score total et les sous-catégories de l'hyperactivité, du langage réceptif et des accès de colère, selon l'évaluation des parents (314, 330).

Bon nombre de travaux de recherche ont évalué les effets d'autres produits naturels (ginkgo biloba, millepertuis) et de suppléments spécifiques (p. ex. N-acétylcystéine, L-carnitine, L-carnosine, inositol, acide folique, coenzyme Q10/antioxydants, vitamines, minéraux) dans le traitement de l'autisme (307, 314, 327, 331). Des études suggèrent que certains d'entre eux (p. ex. L-carnosine, vitamine C, vitamine B₆ - magnésium) permettent d'améliorer la condition des patients (p. ex. métabolisme, fonctions cognitives, réduction des comportements indésirables), alors que d'autres n'ont pas démontré d'effets significatifs (p. ex. N-acétylcystéine). Bien que ces suppléments soient généralement jugés sécuritaires, les données scientifiques demeurent fragmentaires et proviennent essentiellement d'études présentant des limites.

3.2.2 Médicaments visant l'équilibre excitation / inhibition centrale

Selon différentes recherches issues de la génomique et des neurosciences, un déséquilibre au niveau des systèmes excitateur (E) glutaminergique et inhibiteur (I) GABAergique pourrait mener à une hyperexcitabilité pathologique dans les circuits corticaux des personnes autistes (225, 293). Différentes molécules ayant un impact sur cet équilibre ont donc été étudiées. Le système ocytocine/vasopressine suscite aussi beaucoup d'intérêt. Le balovaptan (RG7314), un antagoniste des récepteurs 1a de la vasopressine présentement à l'étude, s'est vu octroyé une désignation de percée thérapeutique par la FDA en janvier 2018 comme traitement pouvant potentiellement améliorer l'interaction sociale et la communication chez les personnes TSA (270). Toutefois, pour ce qui est des produits présentement sur le marché, les évidences ne sont pas assez solides pour recommander leur utilisation (223, 225).

Ocytocine: Ce neuropeptide sécrété par les cellules nerveuses agit entre autres comme un modulateur de l'activité neuronale (p. ex. GABAergiques) (332). L'ocytocine contribue au développement émotionnel et joue un rôle déterminant dans celui des comportements sociaux affiliatifs (333, 334). Certains chercheurs postulent que des dysfonctions liées à l'ocytocine contribuent à l'étiologie de l'autisme en altérant les habiletés de communications et des interactions sociales ou en entravant leur développement dès le jeune âge (334). Bien que différentes études sur de petits échantillons d'individus autistes rapportent une amélioration au niveau des déficits de la communication sociale (empathie, réciprocité, perception du regard et des émotions) et des comportements stéréotypés, d'autres ont obtenu des résultats contradictoires (11, 335, 336). Selon les résultats de l'unique méta-analyse des données publiées sur le sujet (jusqu'en juin 2015), l'ocytocine ne permet pas d'amélioration significative au niveau des habiletés sociales et des comportements répétitifs (336). En somme, les données actuelles sont insuffisantes pour recommander son utilisation de routine et des recherches de meilleure qualité seront nécessaires afin d'évaluer adéquatement le potentiel de l'ocytocine dans le traitement des symptômes autistiques (223, 225).

Mémantine : Cet antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) bloque les effets de la NMDA en présence de taux anormalement élevés de glutamate. Ce produit est recommandé pour le traitement symptomatique de la démence de type Alzheimer d'intensité modérée à sévère (337). Malgré des résultats intéressants obtenus avec de petits échantillons, une étude randomisée à double insu avec placebo de plus grande envergure n'a pas démontré de différence significative au niveau des déficits de la communication sociale et des comportements stéréotypés entre les groupes (338). Les données actuelles ne supportent donc pas son utilisation dans le contexte de l'autisme (223, 225).

3.2.3 Traitements alternatifs

Dans l'ensemble, bien qu'elles puissent entraîner quelques bienfaits chez certains individus, les rares données de qualité portant sur les approches alternatives aux thérapies usuelles recommandées suggèrent qu'elles n'auraient pas d'impact significatif sur la réduction des symptômes autistiques (307).

Thérapies paramédicales : Des approches psychocorporelles telles que le biofeedback, la zoothérapie, la musicothérapie et l'intégration sensorielle (p. ex. la méthode Tomatis d'intégration auditive) ont été évaluées par plusieurs études dans le traitement des individus autistes (307, 339). Les données scientifiques sont dans l'ensemble peu concluantes et les meilleures preuves disponibles tendent à démontrer l'inefficacité de la plupart de ces approches (307, 340). Outre leurs coûts, ces traitements comportent très peu de risques et des bénéfices ont été rapportés dans certains cas (p. ex. verbalisation accrue chez des enfants avec la musicothérapie) (307).

Médecines traditionnelles : La technique chinoise Qigong est souvent proposée par les instituts de massages et de santé comme traitement complémentaire chez les enfants autistes. Quelques études randomisées et une étude observationnelle d'une durée de 2 ans semblent appuyer les bienfaits de ce traitement au niveau tactile, du langage, des habiletés sociales et des comportements autistiques (341, 342). Considérant que toutes ces études ont le même auteur principal, leurs résultats devraient être interprétés avec réserve. L'acupuncture a également fait l'objet de plusieurs études contrôlées et randomisées dont les résultats peuvent être décrits comme partagés (307, 343).

3.2.4 Traitements controversés

Plusieurs autres approches fondées sur des bases pseudo-scientifiques ont aussi été proposées, dont certaines ont mené à des conséquences fâcheuses. Les thérapies suivantes ne devraient pas être utilisées dans le but de traiter les symptômes autistiques puisqu'il n'y a pas de preuves claires de leur efficacité ou que leur utilisation comporte certains risques (7, 229).

Sécrétine : Cette hormone gastro-intestinale a été proposée comme traitement à partir de rapports anecdotiques. Une revue de la littérature effectuée sur les articles publiés avant janvier 2010 a identifié 16 études cliniques randomisées regroupant plus de 900 enfants au total (344) et a conclu que les traitements à base de sécrétine (synthétique ou porcine) sont inefficaces au niveau du langage, de la cognition, des comportements, de la communication et de la socialisation (307, 344). Les auteurs recommandent de ne pas utiliser cette hormone dans le traitement des individus autistes (344).

Immunoglobulines : Certains chercheurs ont postulé que des altérations du système immunitaire mèneraient à des infections bactériennes ou fongiques gastro-intestinales impliquées dans l'autisme (307, 345, 346). Il n'existe toujours pas de preuves scientifiques solides permettant d'appuyer que l'administration d'immunoglobulines, d'antibiotiques ou d'antifongiques permet de traiter les troubles gastro-intestinaux comorbides et les symptômes autistiques (307).

Oxygénothérapie hyperbare : L'oxygénothérapie hyperbare (OHB) suscite un intérêt marqué (346) et croissant, entre autres en raison des effets bénéfiques potentiels de l'OHB sur le cerveau. Différentes hypothèses suggèrent que l'inflammation de l'intestin ou du cerveau, l'hypo-perfusion cérébrale et une réponse inadéquate au stress oxydatif seraient impliquées dans l'autisme. Goldfarb et coll. (2016) ont identifié 5 études dont les données étaient suffisamment robustes pour être incluses dans une méta-analyse portant sur l'efficacité de cette approche dans le traitement des symptômes des jeunes autistes (347). Bien qu'ils n'excluent pas que certains sous-groupes d'enfants puissent répondre à l'OHB, les auteurs considèrent que les données analysées ne permettent pas de conclure à une amélioration significative et systématique du développement des personnes autistes.

Diète sans gluten et sans caséine : Ce régime alimentaire serait l'un des traitements alternatifs les plus courants chez les enfants autistes. Cette diète repose sur le postulat controversé que les protéines incomplètement digérées dans le gluten et la caséine agiraient de façon similaire aux opioïdes endogènes et aggraverait les symptômes autistiques (345, 346). Deux études contrôlées randomisées n'ont toutefois pas démontré de réels bénéfices à l'emploi de la diète sans gluten et sans caséine. De plus, il est conseillé aux parents qui l'utilisent de consulter un spécialiste afin de prévenir les carences nutritionnelles chez leur enfant (307).

Chélation : La chélation est une approche utilisée sur la base d'une théorie non prouvée selon laquelle les enfants autistes ont des troubles d'élimination du mercure et d'autres métaux lourds (345, 346). Bien qu'il semble que certains cas étudiés aient vu leur condition s'améliorer après 6 mois d'utilisation de chélation, aucune étude n'a permis de démontrer l'efficacité réelle de cette approche jusqu'à maintenant (307, 345). Les effets secondaires sérieux des agents chélateurs sont quant à eux bien documentés (p. ex. syndrome

de Stevens-Johnson, dysfonction rénale et hépatique, neutropénie, maux de tête, névralgies, paresthésies). Des cas d'hypocalcémie mortelle ont déjà été attribués aux traitements de chélation, y compris celui d'un enfant autiste de 5 ans (311).

3.3 Interventions psychothérapeutiques et de réadaptation

Différents groupes d'experts américains ont évalué les études portant sur l'efficacité des modèles d'interventions comportementales et de réadaptation proposés aux enfants autistes. Les travaux de ces groupes avaient entre autres pour objectif de développer des lignes directrices sur l'emploi ces interventions (7, 348).

Un de ces groupe mandaté par l'agence américaine Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) a revu 78 études comparatives ayant examiné l'efficacité des interventions comportementales chez les enfants autistes de 2 à 12 ans (7). Selon ces travaux initialement publiés en 2011, aucune des études évaluées à ce moment n'était suffisamment bien conduite ou décrite pour permettre d'évaluer si les résultats obtenus seraient applicables à plus grande échelle, laissant plusieurs questions quant à la pertinence d'une implantation en communauté. Une mise à jour par le même groupe en 2014 a ensuite permis de recenser 68 nouvelles études comparatives de plus de 10 participants, dont 48 essais randomisés (349). Une amélioration significative de la qualité des études a alors été remarquée, ce qui a permis une meilleure évaluation de l'efficacité des modèles d'interventions comportementales. Selon les conclusions de ce groupe, un nombre croissant de données soutient les bénéfices associés à ces interventions. Il considère néanmoins que la force des preuves est faible pour plusieurs thérapies au niveau de l'efficacité et de la persistance des bénéfices (349).

3.3.1 Interventions comportementales

Ce type d'interventions repose sur une approche basée sur l'analyse comportementale appliquée (ABA; *Applied Behavior Analysis*). Ces interventions ont pour but d'améliorer les interactions entre les individus et leur environnement et de faire progresser les habiletés mesurables (communicationnels et interactionnels, généralement) dans les contextes d'apprentissage spécifique (350).

Les modèles d'interventions précoces *UCLA/Lovaas Model (Lavaas)* et *Early Star Denver Model (ESDM)* (7, 348, 349) semblent être ceux présentant les meilleures preuves, surtout lorsqu'ils sont appliqués de façon intensive (idéalement 25 heures et plus par semaine) pendant plusieurs mois. Ce type d'intervention comportementale intensive (ICI) serait efficace pour améliorer les performances cognitives, le langage et la capacité d'adaptation chez certains enfants (7, 349).

Une étude de Pickles et coll. (2016) portant sur le modèle *Preschool Autism Communication Trial (PACT)* tend à démontrer que les interventions où les parents doivent communiquer avec leur enfant permettent de réduire les symptômes autistiques à long terme de façon encore supérieure aux approches intensives (351). Cette approche encore expérimentale ne requiert que 2 rencontres hebdomadaires de 2 heures avec des spécialistes pour l'entraînement aux habiletés de communication sociale pendant les 6 premiers mois. Il y a ensuite des suivis mensuels et du soutien disponible durant les 6 mois suivants. Des activités de communication quotidiennes de 20 à 30 minutes entre les parents et les enfants sont également recommandées, et ce afin d'améliorer les habiletés de communication sociale de ces derniers, contribuant ainsi à faire progresser leur trajectoire développementale et ultimement à réduire la sévérité de leurs symptômes autistiques (351). L'étude de Pickles et coll. est la première à montrer que ce type d'approche (qui nécessite beaucoup moins de ressources que les ICI) peut produire de meilleurs résultats que les interventions intensives à long terme.

Dans l'ensemble, les données scientifiques sont insuffisantes pour établir l'efficacité réelle, le type de thérapie à utiliser et les paramètres d'utilisation optimaux des interventions comportementales chez les enfants (348, 349, 352). Les recherches futures devront permettre de mieux comprendre les composantes utiles de ces thérapies et leur efficacité à long terme.

3.3.2 Autres modèles d'interventions psychosociales

Interventions éducationnelles : Ces interventions sont habituellement considérées comme des méthodes émergentes. La méthode TEACCH (*Treatment and Education of Autistic and related Communication and handicapped CHildren*) est la plus employée, et consiste à faciliter l'apprentissage en mettant en place des structures organisationnelles au

niveau du temps, de l'espace et des séquences d'événements. Chaque tâche a donc un début et une fin bien déterminés dans le temps et dans l'espace, et elle est suivie de périodes de repos ou de récompenses. Des études suggèrent que cette méthode et d'autres approches éducationnelles (p. ex. jeux symboliques) peuvent réduire les symptômes autistiques et les troubles moteurs en plus d'améliorer les capacités cognitives et d'apprentissages (349, 353). Selon les publications de l'AHRQ toutefois, les résultats de ces études ne sont pas concluants (7, 339).

Interventions d'adaptation à la vie quotidienne : Ces interventions ont pour but d'améliorer le fonctionnement quotidien au niveau des habiletés les plus limitées (339, 354). Elles incluent des approches visant à enseigner et à faciliter l'utilisation d'outils de communication alternatifs (p. ex. les systèmes de communication par signes ou par échange d'images et les dispositifs de génération de la parole) chez les enfants qui ont des capacités verbales minimales (354, 355). Elles visent également à réduire les comportements problématiques (p. ex. automutilation) qui interfèrent avec le fonctionnement (356). Lounds Taylor et coll. (2012) ont évalué 4 études portant sur des interventions ciblant les comportements adaptatifs chez les adolescents et les adultes autistes (339). Toutefois leurs conclusions sont limitées par leurs devis (p. ex. de courte durée, en ouvert) et par le fait que les approches évaluées sont très spécifiques (339, 355).

En résumé

Différentes modalités thérapeutiques sont utilisées dans le contexte de l'autisme. Différents guides de pratique recommandent l'utilisation d'approches non pharmacologiques en première intention, et il n'existe présentement aucun médicament reconnu efficace pour le traitement de symptômes caractéristiques de l'autisme. Plusieurs classes de médicaments psychoactifs sont utilisées chez les autistes de tous âges sur la base de données provenant d'autres conditions connexes (p. ex. dépression, TDAH). Il existe un manque important de données probantes quant à l'efficacité et l'innocuité de ces pratiques hors indication dans le contexte de l'autisme. Bien que la rispéridone et l'aripiprazole aient été étudiées dans le traitement de l'irritabilité et de l'agressivité chez les jeunes autistes, les études cliniques disponibles sont de durée limitée et rapportent différents événements indésirables importants

dont des effets négatifs au niveau cardio-métabolique. Les antipsychotiques ne sont pas les seuls médicaments pouvant présenter de tels effets. Malgré leur usage courant, l'impact à long terme des changements cardio-métaboliques induit par les différents médicaments psychoactifs demeure peu étudié dans la population autiste. Les études observationnelles rapportent de plus des résultats équivoques en ce qui a trait aux complications secondaires possibles, dont au niveau de l'obésité où un lien d'association n'est pas toujours démontré. Face à ces options pharmacologiques parfois jugées non souhaitables, plusieurs parents en quête de solutions ont aussi recours à différentes approches complémentaires et alternatives dont l'efficacité et l'innocuité restent douteuses et peuvent même parfois être néfastes.

Les médicaments psychoactifs et approches alternatives ne sont pas les seules thérapies pour lesquelles les évidences sont faibles. Bien que recommandées par différents guides de pratique, les réels bienfaits à long terme des thérapies comportementales restent à être démontrés. Il en va de même pour les différentes approches éducatives et d'adaptation. Beaucoup de questions demeurent donc en ce qui a trait aux différentes modalités thérapeutiques utilisées chez la population autiste, dont les besoins sont grands et mènent ainsi à une utilisation importante de soins de santé.

Chapitre IV : Recension des écrits - Utilisation et coûts des soins de santé en autisme

Les soins de santé utilisés par les personnes autistes incluent les soins médicaux et non médicaux qui visent à améliorer leur condition (357, 358). Les soins médicaux font habituellement référence aux médicaments d'ordonnance et aux services des professionnels de la santé au sein d'un établissement médical (p. ex. soins ambulatoires, urgences et hospitalisations psychiatriques). Pour leur part, les services psychosociaux (p. ex. interventions comportementales) sont typiquement considérés comme des soins non médicaux (357, 358). En plus des services de psychothérapie, les soins non médicaux comprennent également d'autres types de services comme ceux de soutien pour les individus et leur famille (p. ex. gestion de cas, services de répit). Il est à noter que les services à domicile et en milieu communautaire peuvent être utilisés pour fournir une variété de soins de santé, notamment pour le soutien aux patients qui autrement devraient recevoir des soins de longue durée dans des établissements spécialisés (359).

De nombreuses recherches (des études rétrospectives réalisées à partir des données des systèmes/assurances de santé, d'enquête et sondage ou de réseaux de surveillance, principalement) ont constaté une grande utilisation des soins médicaux et non médicaux par les personnes autistes. Cette section servira spécifiquement à présenter les informations concernant l'utilisation des soins de santé. Les données américaines (sections 4.1-4.2) puis canadiennes seront décrites séparément (section 4.3). Les coûts associés seront présentés dans la section suivante (section 4.4).

Plusieurs études américaines sont basées sur les données des programmes Medicaid des différents états. Medicaid est un important fournisseur d'assurances de santé du gouvernement américain pour les familles à bas revenu et les individus avec des conditions invalidantes comme l'autisme (360). Environ un tiers des jeunes autistes américains disposent d'une assurance publique (de Medicaid ou du programme *Children's Health Insurance Program* [CHIP]) (361).

À la suite de réformes en matière d'accessibilité aux soins de santé, le gouvernement américain oblige maintenant tous les États à fournir des services essentiels aux personnes autistes dans le cadre de leur programme Medicaid (361, 362). Parmi ces services, soulignons ceux de pédiatrie, de santé mentale, les hospitalisations et la médication. Ces programmes doivent également inclure des thérapies crédibles basées sur le modèle ABA. En plus des soins essentiels, les soins offerts peuvent comprendre des services de soutien (p. ex. service de répit), d'autres types de thérapies (p. ex. du langage/orthophonie, ergothérapie, etc.). Ces programmes offrent également différentes options donnant accès aux services à domicile et en milieu communautaire pour les enfants autistes (359).

Dans la foulée de ces réformes, 43 États américains ont adopté des mesures légales exigeant des assureurs privés qu'ils offrent des traitements pour les personnes autistes (361, 362). Cependant, en vertu de la législation américaine actuelle, ces mesures ne s'appliquent pas aux régimes autofinancés des compagnies privées, ce qui peut représenter jusqu'à la moitié des employés privés et le quart des personnes assurées aux États-Unis. (363). D'autre part, une loi fédérale américaine demande aux écoles publiques de fournir des services d'interventions précoces, ce qui permet d'améliorer l'accès des enfants à ce type de traitement (364).

4.1 Enfants et adolescents

4.1.1 Utilisation globale des soins médicaux et non médicaux

Une étude de Croen et coll. (2006) a comparé les services/soins médicaux utilisés entre juin 2003 et juin 2004 par des jeunes autistes âgés de 2 à 18 ans (TSA; n = 3 053) à ceux de jeunes non-autistes (STSA; n = 30 529) (365). Ces derniers étaient tous membres du consortium privé de soins intégrés Kaiser Permanente (KP) du nord de la Californie. Cette étude a montré qu'une plus grande proportion de jeunes autistes avait reçu des soins ambulatoires en pédiatrie (75 % TSA vs 64 % STSA), en neurologie (5,1 % vs 0,4 %) et en psychiatrie (38 % vs 6 %). Durant cette même année, les jeunes autistes ont présenté en moyenne plus de visites ambulatoires en consultation externe (5,6 vs 2,8), en pédiatrie (2,3 vs 1,6) et pour des soins psychiatriques (2,2 vs 0,3). Le taux d'hospitalisation (3 % vs 1 %) ainsi que l'usage général de médicaments (74,0 % vs 53,7 %) et de médication psychoactive

(43,3 % vs 5 %) étaient également plus élevés pour les jeunes autistes. Toutes ces différences étaient significatives ($p < 0,0001$). Cette étude de cohorte transversale a conclu que les jeunes autistes utilisent substantiellement plus de soins médicaux.

Un article récent de Cummings et coll. (2016) utilisant un devis similaire mais aussi ajusté, a comparé l'utilisation des soins médicaux des jeunes autistes et non autistes par groupe d'âge (TSA $n = 8\,325$, STSA; $n = 83\,195$) en 2010. Cette fois, les enfants (de 3 à 9 ans) et les adolescents (de 10 à 17 ans) ont été identifiés à partir des registres de 2009 et 2010 provenant de cinq systèmes de santé du consortium de recherches américaines MRHN (366).

Les résultats non ajustés de cette étude révèlent que comparativement aux enfants et adolescents non-autistes, une proportion similaire, mais statistiquement supérieure ($p < 0,0001$) d'enfants (97,5 % TSA vs 92,0 % STSA; écart 5,4 %) et d'adolescents (95,7 % TSA vs 90,0 % STSA; écart 5,7 %) autistes avait reçu des soins ambulatoires pédiatriques. L'écart entre les groupes était toutefois beaucoup plus marqué ($p < 0,0001$) au niveau des enfants (40,0 % vs 5,9 %; écart 34,1 %) et des adolescents (36,6 % vs 10,8 %; écart 25,9 %) ayant reçu des soins spécialisés (366). Les taux d'utilisation et le nombre de visites des jeunes autistes étaient d'ailleurs significativement plus élevés pour chacun des 5 types de soins spécialisés ayant été examinés (c'est à dire 1) neurologie, 2) psychothérapies, 3) thérapies du langage, 4) thérapies physiques et 5) thérapies visant les habiletés sociales). Les adolescents ont toutefois présenté une diminution marquée de l'utilisation des thérapies ciblant le langage et les habiletés sociales par rapport aux enfants.

Afin de mieux évaluer les facteurs influençant l'utilisation des services de santé, Cummings et coll. (2016) ont par la suite ajusté leurs résultats en contrôlant pour différentes caractéristiques de ces jeunes, dont l'âge, le sexe, le statut socioéconomique, le type d'assurance et les comorbidités (366). Cet ajustement a généralement réduit les écarts entre les autistes et les non-autistes, mais la plupart sont demeurés statistiquement significatifs. À titre d'exemple, l'écart entre les groupes en ce qui a trait aux soins spécialisés était moins marqué au niveau des enfants (34,1 % vs 20,6 %) et des adolescents (25,9 % vs 7,8 %) une fois ajusté, mais toujours significatif. Parmi les facteurs contrôlés, les troubles de santé physique comorbides ont présenté le plus d'impact sur l'utilisation des soins de santé en général des jeunes autistes. Les troubles de santé mentale comorbides se sont révélés avoir plus d'impact

au niveau des soins ambulatoires en psychiatrie, des hospitalisations et des visites aux urgences.

Les troubles de santé mentale sont donc une cause importante d'utilisation des services médicaux chez les jeunes de la population autiste (366). L'étude de Croen et coll. (2006) rapporte en effet que les risques d'avoir reçu des soins ambulatoires en psychiatrie et des hospitalisations pour des raisons psychiatriques étaient respectivement 6 et 7 fois plus élevés chez les jeunes autistes que chez leurs pairs STSA (365).

4.1.2 Hospitalisation psychiatrique

Une étude de Mandell (2008) a examiné la fréquence des hospitalisations psychiatriques par sondage auprès de 760 parents de jeunes autistes (de 5 à 21 ans) de Pennsylvanie dont les enfants recevaient des services spécialisés en 2003 (367). Au total, 11 % de ces jeunes présentaient au moins une hospitalisation de ce type. Les actes d'automutilation, les comportements agressifs, la dépression, les TOC et le fait d'utiliser un médicament psychoactif étaient tous des prédicteurs d'hospitalisations psychiatriques chez ces jeunes. Cette étude a également constaté que plus le diagnostic est tardif, plus les enfants ont un risque élevé d'être hospitalisés pour des raisons psychiatriques. Selon les auteurs, ces résultats pourraient refléter l'impact négatif du manque d'intervention précoce sur le comportement des enfants et sur les compétences parentales à résoudre ces problèmes de comportement (367).

Nayfack et coll. (2014) ont observé une hausse constante des hospitalisations pédiatriques entre 1999 et 2009 chez les jeunes (de 1 à 18 ans) Californiens ayant un diagnostic d'autisme (368). Durant cette période, alors que le nombre d'hospitalisations annuelles est demeuré inchangé chez les jeunes atteints par d'autres conditions (c'est à dire retard mental, paralysie cérébrale et syndrome de Down), les hospitalisations ont plus que triplé chez les jeunes autistes, passant de 770 en 1999 à 2400 en 2009 ($p < 0,001$). Cette forte augmentation a été attribuée en majeure partie à une hausse marquée des hospitalisations psychiatriques chez les jeunes de plus de 11 ans ainsi que chez ceux sans déficience intellectuelle comorbide. Cette étude avance également que la hausse de la prévalence de l'autisme pourrait avoir entraîné une diminution de l'accessibilité aux ressources ambulatoires et communautaires qui contribuent à prévenir ces hospitalisations.

Plusieurs publications ont associé les soins prodigués par les services de soutien tels que les services à domicile et en milieu communautaire à une réduction des hospitalisations (369-372). Par exemple, une étude de cohorte rétrospective par Mandell et coll. (2012) a évalué les données de 2004 du régime Medicaid afin d'évaluer l'impact des services communautaires sur les hospitalisations psychiatriques de jeunes autistes (369). Au total, 28 428 individus ont été inclus dans l'analyse. De ce nombre, 675 (2,4 %) présentaient au moins une hospitalisation au cours de l'année 2004 (369). Fait remarquable, chaque tranche de 1 000 \$ dépensés en services de répit pour les familles a été corrélée avec une réduction de 8 % du risque d'hospitalisation psychiatrique dans les deux mois suivants (OR: 0.92; IC95% : 0.86-0.99). Considérant que ce type de service n'est pas universellement couvert par Medicaid, les auteurs ont recommandé que l'accessibilité aux services de répit soit améliorée. Cependant, cette étude n'a pas permis d'associer les services thérapeutiques communautaires en consultations externes à une réduction du risque d'hospitalisation (OR:1.01; IC95%:0.94-1.09). Pour cette raison, Mandell et coll. (2012) soulèvent des doutes sur l'efficacité de ces services et suggèrent que les caractéristiques et l'efficacité des services thérapeutiques communautaires soient mieux étudiées (369).

Enfin, une autre étude de cohorte rétrospective de Lokhandwala et coll. (2012) a analysé environ 26 000 hospitalisations recensées dans le *Health Care Utilization Project Nationwide Inpatient Sample* de 2007 aux É.-U. (373). Parmi les individus ayant un diagnostic d'autisme, les taux d'hospitalisations étaient les plus élevés chez les jeunes autistes de 10 à 20 ans, chez ceux de sexe masculin, chez ceux ayant un revenu annuel de 63 000\$ USD et plus, ainsi que chez ceux ayant des assurances privées. Dans l'ensemble, 17,74 % de ces hospitalisations étaient causées par des troubles de l'humeur, 16,56 % par des troubles hyperkinétiques, 11,13 % par d'autres troubles comportementaux et 10,26 % en raison de troubles anxieux. Les raisons psychiatriques (y compris les troubles de comportements) ont donc compté pour une part prédominante des hospitalisations, tous âges confondus. L'épilepsie constituait la principale raison non psychiatrique d'hospitalisation (20 %) chez ces individus (373).

4.1.3 Visites aux urgences

Deux études de cohorte rétrospective de Kalb et coll. (2012, 2016) ont comparé les motifs des visites aux urgences des jeunes autistes et des non-autistes âgés de 3 à 17 ans (374, 375). Ces deux études ont été réalisées à partir des données de 2008 du vaste réseau américain de registres de salles d'urgence *National Emergency Department Sample* (NEDS). La première étude a analysé spécifiquement les admissions liées à des problèmes de santé mentale (374). Les résultats indiquent que les motifs d'ordre psychiatrique comptaient pour environ 13 % des visites aux urgences des jeunes autistes, soit un taux environ 9 fois plus élevé que celui de 2 % chez les jeunes STSA ($p < 0,001$). Cette étude a identifié les problèmes sévères d'externalisation des comportements (p. ex. automutilations, agressions) comme la principale raison psychiatrique de visites aux urgences des jeunes autistes.

La seconde étude de Kalb et coll. (2016) toujours effectuée avec les données du NEDS de 2008, a analysé les visites résultant de blessures des enfants autistes, d'enfants atteints de DI et d'enfants sans ces conditions (375). En résumé, les enfants autistes ont présenté 58 % plus de risques d'avoir été admis aux urgences pour blessures que ceux atteints de DI et 48 % moins de risques que ceux qui ne souffraient d'aucune de ces deux conditions. De plus, les auteurs relèvent que les blessures des enfants autistes et de ceux atteints de DI sont généralement plus sévères, peuvent être associées à des comportements d'agression et d'automutilation et mènent plus souvent à une hospitalisation. La probabilité d'hospitalisation était significativement plus élevée parmi les jeunes autistes comparée à ceux sans condition (OR:3,55; IC95%:3,20-3,90).

Une étude descriptive de Iannuzzi et coll. (2015) a comparé les raisons d'utilisation des services d'urgence entre les enfants, les adolescents et les adultes (≥ 19 ans) autistes et non-autistes (376). Cette étude a également utilisé les registres du réseau NEDS pour analyser de très grands échantillons de visites aux urgences mais cette fois en 2010 et montre une distribution différente des visites aux urgences selon l'âge entre les autistes et les non-autistes ($p < 0,0001$). Alors que les jeunes comptaient pour plus des deux tiers (≈ 69 %) de l'ensemble des visites des individus autistes, la vaste majorité de celles des personnes non-autistes (≈ 89 %) provenaient des adultes (376). Bien que différents types de blessures (entorses/foulures,

contusions superficielles) représentaient la cause la plus commune d'admissions aux urgences chez les NTSA (9,4 %), l'épilepsie représentait la cause la plus fréquente chez les autistes (8,4 %), tous âges confondus (376). De plus, les résultats indiquent que les principales raisons d'admissions aux urgences transitionnent vers des causes psychiatriques entre l'enfance et l'âge adulte chez les individus autistes.

4.1.4 Médicaments psychoactifs

Tel que mentionné précédemment, (voir la section 3.6), il est reconnu que l'usage des médicaments psychoactifs est répandu et important chez les jeunes autistes (9, 227). Ce constat est basé sur bon nombre d'études utilisant différentes bases de données administratives, des sondages ainsi que des registres. Selon l'étude de Croen et coll. (2006) décrite précédemment, les jeunes autistes présentent environ 9 fois plus de risque d'utiliser des médicaments psychoactifs que leurs pairs STSA (43 % vs 5 %; $p < 0,0001$) (365). Ce résultat est corroboré par Madden et coll. (2017) qui ont trouvé un risque ajusté 11,4 fois plus élevé chez les jeunes autistes. Cette étude de cohorte a été réalisée à partir de données de 2010 provenant de 5 systèmes de santé du consortium MRHN afin de comparer l'usage des médicaments psychoactifs entre les jeunes autistes (de 1 à 17 ans; $n = 7\,901$) et les non-autistes ($n = 79\,010$). La prévalence globale de traitement avec ces médicaments était significativement plus élevée chez les jeunes autistes (48,5 % TSA vs 7,7 % STSA; $p < 0,0001$).

Jobski et coll. (2017) ont fait l'analyse des données de 47 études (publiées avant décembre 2015) ayant évalué l'usage des médicaments psychoactifs chez des individus autistes dans différents pays (9). Selon cette analyse, le taux médian de la prévalence d'usage de cette médication dans cette population était de 45,7 %. Le taux médian retrouvé pour les enfants (< 12 ans; 41,9 %) et les adolescents (de 12 à 17 ans; 42,5 %) était plus bas que celui pour les adultes (> 17 ans; 61,5 %). Similairement, la prévalence médiane des polypharmacies (≥ 2 classes de médicament psychoactif simultanément) était plus basse dans les études qui incluaient principalement des enfants et des adolescents (taux médian de 21,5 %) comparativement à celles qui incluaient des adultes (taux médian de 40,6 %). D'autre part, la comparaison des études avant et après 2007 n'a pas montré de différence entre ces deux périodes, ce qui suggère que l'utilisation globale de ces médicaments dans la population

autiste est demeurée relativement stable. Dans l'ensemble, les taux d'utilisation dans les études canadiennes et américaines étaient plus élevés (taux médian de 46,0 %) que ceux des études dans les autres pays (30,8 %).

L'âge et les comorbidités psychiatriques sont les deux facteurs qui ont le plus souvent été associés à l'usage de médicaments psychoactifs chez les personnes autistes (210). Cependant, plusieurs autres facteurs sont susceptibles d'avoir un impact sur l'usage (p. ex. DI, sévérité des symptômes, régions/pays de résidence, régime d'assurance) (228, 239, 377, 378). De plus, des questions quant aux indications menant à l'usage des médicaments psychoactifs chez les jeunes autistes demeurent. En effet, bien que Madden et coll. (2017) aient observé une corrélation entre le type de comorbidités psychiatriques et les classes de médicaments psychoactifs utilisés, les jeunes autistes sans diagnostic psychiatrique concomitant présentaient tout de même des taux d'utilisation élevés. Des conclusions similaires ont aussi été tirées dans une seconde étude de cohorte américaine utilisant les données de l'année 2014 d'une base médico-administrative commerciale (*Truven Health MarketScan*) en plus de celles Medicaid (228). Les auteurs de ces études suggèrent que les médications psychoactives seraient aussi possiblement prescrites pour traiter les symptômes autistiques (227, 228).

Un tableau résumant les résultats et les conclusions des études publiées jusqu'à ce jour ayant évalué quantitativement la prévalence de l'usage des médicaments psychoactifs chez les enfants et les adolescents autistes est joint en annexe 3a.

4.1.5 Évolution de l'utilisation des soins de santé avec l'âge

Les données provenant de la littérature démontrent que les besoins en soins de santé des individus autistes évoluent avec l'âge (366, 368, 376). Une étude de cohorte de Cidav et coll. (2013) a examiné l'utilisation des soins de santé chez des jeunes TSA de 3 à 20 ans stratifiés par groupe d'âge. Pour ce faire, les auteurs ont utilisés les données de 2005 de plus de 94 000 jeunes servis par Medicaid à travers les États-Unis (379). Cette étude a constaté que plus les jeunes progressaient en âge, plus ils étaient susceptibles d'utiliser des services de soins de longue durée (+10 % par année supplémentaire), des traitements de jour et des hospitalisations partielles (+ 6 %), de services de gestion des médicaments (+ 6 %), de répit (+ 3 %), de gestion de cas (+ 2 %) et de soins personnels et à domicile (+ 1 %). L'âge a également

été associé à une augmentation moyenne de l'utilisation de la médication psychoactive de 5 % par année supplémentaire. Parallèlement, en vieillissant, ces jeunes recouraient moins aux services de thérapie physique/occupationnelle (- 9 % par année), d'orthophonie (- 8 %), de thérapie familiale (- 3 %), de santé mentale (- 2 %) et d'évaluation/diagnostic (- 2 %).

D'autre part, ces jeunes ont présenté un accroissement significatif de l'utilisation des soins dits restrictifs reçus en établissement spécialisé (p. ex. hospitalisation psychiatriques), (379). Ils suggèrent également que l'augmentation plus marquée de l'utilisation des médicaments psychoactifs et des soins restrictifs avec l'âge serait associée à l'apparition de nouveaux symptômes et/ou à une réduction de l'accès aux services thérapeutiques. Les jeunes plus âgés doivent faire la transition vers des régimes pour adultes offrant habituellement une gamme plus restreinte de services. Or, comme le souligne cette étude, les adultes ont également d'importants besoins en soins de santé (379).

4.2 Utilisation des soins médicaux par les adultes

Bien que les adultes autistes aient des besoins de santé considérables, beaucoup moins d'études se sont spécifiquement intéressées à leur utilisation des services médicaux. Les faits saillants de différentes études publiées spécifiquement chez les adultes autistes sont ici présentés.

Trois articles portant spécifiquement sur l'utilisation des soins médicaux chez les adultes ont été publiés par Vohra et coll. en 2016 (380-382). La première étude de cohorte a utilisé les données de 2006 à 2011 du réseau NEDS afin de comparer les raisons et le coût de l'utilisation des salles d'urgence entre les adultes autistes et non-autistes de 22 à 64 ans (382). Les résultats de cette étude se rapprochent sensiblement de ceux d'Iannuzzi et coll. (2015; section 4.1.3) (376). Les visites pour des raisons de problèmes psychiatriques (15 % vs 4 %; $p < 0,001$) et l'épilepsie (8.8 % TSA vs 1,0 % STSA; $0,001 \leq p < 0,01$) étaient beaucoup plus fréquentes chez les autistes. Il semble d'après cette étude que la fréquence des visites aux urgences des adultes autistes a plus que doublé (2,4 fois) entre 2006 et 2011. Cette augmentation serait due en majeure partie à l'augmentation des visites pour des raisons psychiatriques. Toutefois, une tendance comparable a également été observée chez les non-autistes (382).

Deux autres articles de 2016 de Vohra et coll. ont analysé les réclamations Medicaid de trois états américains (IL, NY, TX) entre 2000 et 2008 afin de comparer l'utilisation et le coût des soins médicaux entre des adultes autistes et non-autistes de 22 à 64 ans. L'une de ces études a comparé uniquement l'utilisation des médicaments (380) alors que l'autre a comparé l'utilisation et le coût pour les soins ambulatoires, les urgences, les hospitalisations et les médicaments (381). Pour ces deux études de cohorte, les réclamations concernant les soins médicaux des adultes autistes (n = 1 772) ont été comparées à celles d'adultes STSA (n = 5 320) présentant des caractéristiques comparables (âge, sexe et race). Les soins réclamés durant l'année suivant l'identification des individus ont été utilisés pour l'analyse. Toutes les réclamations pour des services donnés par un médecin ou dans un établissement médical ont été considérées comme des services ambulatoires, à l'exception des soins reçus lors des hospitalisations.

Environ 95 % des adultes autistes ont utilisé au moins un service ambulatoire durant leur année de suivi. De plus, 34 % d'entre eux ont été admis au moins une fois en salle d'urgence et 14 % hospitalisés (381). Ceux atteints de comorbidité psychiatriques ont présenté significativement plus de risques d'avoir utilisé au moins 4 services ambulatoires par année comparativement aux adultes non-autistes (OR:3.05; IC95% 2.49-3.73). Selon les auteurs, les comorbidités jouent un rôle déterminant dans l'utilisation plus intensive des ressources médicales, mais elles contribuent peu aux différences dans les services utilisés par rapport aux adultes présentant des caractéristiques comparables (381).

Ensuite, il a été établi qu'une proportion plus élevée d'adultes autistes ont présenté plus de 20 ordonnances annuelles de médicament (75 % TSA vs 33 % STSA; $p < 0,001$) pour au moins une classe de médicament psychoactif (85 % vs 42 %; $p < 0,001$) (380). En moyenne, ces adultes présentaient deux fois plus d'ordonnances annuelles pour des médicaments en général (48 vs 21; $p < 0,001$) et environ 4 fois plus pour les médications psychoactives (25 vs 6; $p < 0,001$) (380). Les autistes étaient également sensiblement plus susceptibles d'utiliser des polypharmacies générales de 6 classes de médicaments et plus (48 % vs 32 % (OR:1,17; IC95% 1.03-1.33)) et de 3 classes de médicaments psychoactifs et plus (19 % vs 6 %; (OR 1.40; IC95% 1.17-1.68)) (380).

Parmi les adultes autistes, avoir trois comorbidités ou plus était fortement associé avec un plus grand risque de polypharmacie en général (OR: 11,14, IC95% 7,05-17,6) et psychoactive en particulier (OR: 3,03; IC95% 1,76-5,22). Certaines comorbidités psychiatriques (p. ex. troubles dépressifs/de l'humeur, schizophrénie) et non psychiatriques (p. ex. troubles gastro-intestinaux, cardio/cérébrovasculaires) ont été associées à l'usage des polypharmacies générales. Les polypharmacies psychoactives étaient pour leur part principalement associées aux comorbidités psychiatriques. L'âge et le nombre de comorbidités comptaient également parmi les facteurs contribuant à augmenter sensiblement l'utilisation des médicaments. Considérant l'utilisation substantielle des médicaments chez ces adultes, les auteurs jugent qu'il serait nécessaire d'effectuer davantage d'essais cliniques et de développer des lignes directrices encadrant la gestion des pharmacothérapies dans cette population (380).

Un tableau résumant les résultats et les conclusions des études qui ont évalué quantitativement la prévalence de l'usage des médicaments psychoactifs chez les adultes autistes est joint en annexe (3b).

4.3 Utilisation des soins de santé au Canada

Dans le cadre de l'enquête de l'ACTSA décrite précédemment (voir la section 2.5), l'utilisation des services médicaux des personnes autistes (12 derniers mois) au Canada a été évaluée à partir des informations recueillies auprès des soignants de ces personnes et d'adultes auto-répondants (219).

Dans l'ensemble, au cours de 12 derniers mois, 87 % des individus avaient effectué au moins une visite chez un médecin de famille, 53 % chez un médecin spécialiste et 72 % ont eu un examen physique de routine. Rappelons que les enfants d'âge préscolaire montrent le taux d'utilisation le plus élevé pour ces trois services (95 %, 61 % et 87 % respectivement). De plus, 5,4 % des individus avaient été hospitalisés, les adultes présentant le taux le plus élevé (7,4 %) et les jeunes d'âge scolaire le plus bas (4,7 %). Enfin, 24,1 % des autistes canadiens avaient effectué au moins une visite en salle d'urgence. Dans ce cas, le taux était nettement plus élevé chez les enfants d'âge préscolaire (43 %) par rapport aux jeunes d'âge scolaire (23 %) et aux adultes (19 %). Les adultes du groupe auto-répondants étaient toutefois plus susceptibles d'avoir effectué une visite en salle d'urgence (28 %).

Dans la même optique, il est intéressant de mentionner que Lunsky et coll. (2015) ont analysé l'utilisation des services d'urgence chez 396 adolescents et adultes autistes (de 12 à 56 ans; 18,3 en moyenne) vivant avec leur famille en Ontario (383). Parmi les 35 patients (19,2 ans en moyenne) qui avaient été admis aux urgences, 65 % des visites étaient de nature médicale, dont 59 % en raison de blessures. Les problèmes de santé mentale ont pour leur part compté pour 35 % des visites aux urgences, les deux raisons les plus fréquentes de ces visites étant les problèmes d'agressions (33 %) et les problèmes avec la médication psychoactive (33 %). La sévérité des symptômes, les comorbidités et l'utilisation de médicaments ont été identifiées parmi les principaux facteurs prédisposant à l'utilisation des différents services d'urgences (p. ex. salles d'urgence, ambulance, premier répondant).

Une autre étude de Weiss et coll. (2018) a utilisé les données administratives de l'Ontario afin de comparer les problèmes de santé et l'utilisation des services de santé entre les jeunes adultes de 18 à 24 ans autistes ($n = 5095$), ceux avec d'autres types de retard de développement ($n = 10\,487$) et ceux sans ces conditions ($n = 393\,263$) (384).

Les jeunes adultes du groupe TSA étaient plus susceptibles que ceux ayant d'autres types de retard de développement d'avoir effectué des visites en psychiatrie (OR:2,34; IC95% 2,14-2,56), en pédiatrie (OR:1,30; IC95% 1,14-1,48), chez un médecin généraliste (OR:1,14; IC95% 1,06-1,23) et d'avoir été admis aux urgences pour des raisons psychiatriques (1,23 fois). Comparativement au groupe sans retard de développement, les risques d'utilisation des services en santé mentale s'avéraient encore plus élevés pour le groupe TSA. Les écarts les plus importants ont été observés pour les visites chez le psychiatre (OR:12,03; IC95% 11,22-12,90), les hospitalisations psychiatriques (OR:10,17; IC95% 8,86-11,67), les visites chez le neurologue (OR:6,90; IC95% 6,10-7,81) et les admissions aux urgences pour des raisons psychiatriques (OR:4,58; IC95% 4,12-5,09). Toutefois, les risques d'avoir effectué des visites chez le neurologue, le gastroentérologue et le risque d'hospitalisation étaient statistiquement comparables entre ces deux groupes. Aussi, les jeunes adultes du groupe TSA étaient moins susceptibles d'avoir effectué des visites chez le pneumologue (0,49 fois) et pour une chirurgie (0,73 fois), ainsi que d'avoir été admis aux urgences en général (0,70 fois). Les résultats indiquent aussi que les jeunes adultes du groupe TSA présentaient significativement plus de risques d'avoir reçu un diagnostic de trouble psychiatrique comparativement à ceux ayant

d'autres types de retards de développement (OR:1,89; IC95% 1,77-2,03) et sans ces conditions (OR:5,23; IC95% 4,95-5,33).

Selon les auteurs, les résultats de cette étude suggèrent que dans l'ensemble, les jeunes adultes autistes n'utilisent pas plus de services de santé que ceux présentant d'autres types de retard de développement. Cependant, les deux groupes auraient des problèmes de santé différents menant à un profil d'usage de services propres à chacun des groupes. Ces résultats s'accordent avec l'hypothèse que les personnes autistes sont atteintes par plus de problèmes médicaux et psychiatriques que celles de la population générale, et qu'elles sont donc plus susceptibles d'utiliser les services de santé, plus particulièrement ceux des hôpitaux (384).

4.3.1 Données québécoises

Tel que mentionné précédemment (voir la section 2.5), l'INESSS a publié en 2013 le Portrait de l'usage de médicaments chez les enfants et les adolescents ayant un diagnostic d'autisme (code CIM-9 299.X) couvert par le RPAM au Québec (221). Ces travaux visaient à faire l'évaluation de l'usage des médicaments chez les jeunes de 2 à 17 ans ($n = 2\,986$) couverts par le RPAM lors de l'année 2010 et ayant reçu un diagnostic d'autisme (TSA ou TED). Rappelons que les principaux résultats de ce rapport ont également été publiés par les mêmes auteurs dans un article de Turgeon et coll. (2014) (222).

Cette étude de cohorte transversale a analysé la prévalence d'usage de 18 médicaments spécifiques dans trois classes principales de médicaments psychoactifs, soit les antipsychotiques (antipsychotiques atypiques et l'halopéridol), les antidépresseurs de la classe des ISRS et les agents contre le TDAH (psychostimulants et l'atomoxétine) (222, 224). De plus, la prévalence globale de l'usage des benzodiazépines, des anticonvulsivants, des antipsychotiques typiques (autres que l'halopéridol) et des antidépresseurs autres que les ISRS a été évaluée. Le sommaire des résultats d'utilisation des différents médicaments psychoactifs à l'étude est présenté au tableau II.

Dans l'ensemble, les prévalences d'usage des 18 médicaments spécifiques étaient faibles chez les enfants de 2 à 5 ans et augmentaient généralement avec l'âge chez les enfants et les adolescents. Les ISRS n'étaient pratiquement pas utilisés chez les enfants, puis leur usage augmentait à l'adolescence. Les antipsychotiques atypiques et les agents contre le TDAH comptaient parmi les classes les plus utilisées. Le médicament le plus souvent utilisé

était quant à lui la rispéridone, suivi du méthylphénidate. Parmi les jeunes de 2 à 17 ans à l'étude, plus de 60 % et près de 50 % ont respectivement fait usage de la rispéridone et du méthylphénidate pendant plus de 9 mois en 2010. L'usage de 4 autres classes d'agents psychoactifs (benzodiazépines, anticonvulsivants, antipsychotiques typiques autres que l'halopéridol et antidépresseurs n'appartenant pas à la classe des ISRS) augmentait également avec l'âge. Toutefois, la prévalence d'usage des anticonvulsivants demeurait relativement stable entre 2 et 12 ans mais augmentait chez les adolescents. Il a été proposé que cette augmentation puisse être reliée à l'accroissement parallèle des diagnostics d'épilepsie. Les auteurs font également remarquer que les anticonvulsivants sont souvent utilisés pour traiter d'autres troubles concomitants (p. ex. trouble bipolaire, de comportement) chez les enfants qui ne répondent pas aux traitements habituels.

Enfin, les auteurs de ces travaux concluent que le pourcentage élevé de ces jeunes ayant fait usage des médicaments psychoactifs en 2010 « suscite des réflexions » en raison des faibles preuves concernant l'usage de ces médicaments dans cette population (222, 224).

Tableau II : Utilisation de médication psychoactive chez les autistes de 2 à 17 ans assurés par le RPAM en 2010

Médicament spécifique	2 à 5 ans (n=400)		6 à 9 ans (n=883)		10 à 12 ans (n=721)		13 à 15 ans (n=652)		16 à 17 ans (n=330)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Au moins un médicament psychoactif	57	14,3	317	35,9	323	44,8	341	52,3	168	50,9
Antipsychotiques atypiques et halopéridol	18	4,5	110	12,5	136	18,9	173	26,5	101	30,6
Rispéridone	16	4,0	96	10,9	113	15,7	138	21,2	70	21,2
Aripiprazole	<5	-	<5	-	0	0	<5	-	<5	-
Halopéridol	0	0	<5	-	<5	-	<5	-	<5	-
Antidépresseurs de la classe des ISRS	<5	-	9	1	33	4,6	61	9,4	35	10,6
Médicaments pour le TDAH	29	7,3	248	28,1	224	31,1	211	32,4	85	25,8
Méthylphénidate	23	5,8	190	21,5	163	22,6	154	23,6	63	19,1
Atomoxétine	5	1,3	38	4,3	37	5,1	39	6,0	11	1,3
Benzodiazépine	11	2,8	24	2,7	24	3,3	40	6,1	26	7,9
Anticonvulsivants	18	4,5	44	5,0	41	5,7	64	9,8	45	13,6
Autres antipsychotiques typiques	<5	-	9	1,0	18	2,5	26	4,0	19	5,8
Autres antidépresseurs	<5	-	22	2,5	41	5,7	44	6,7	30	9,1

Tableau adapté des tableaux 2 et 3 de Turgeon et coll. (2014) (222).

Pour terminer, rappelons que l'étude de cohorte rétrospective des données du SISMACQ de Diallo et coll. (2017; voir la section 2.5) a également évalué l'utilisation des soins de santé chez les personnes autistes du Québec pour l'année 2014 (69). Selon les résultats, comparativement aux non-autistes du même âge, les individus autistes de 1 à 24 ans sont significativement plus susceptibles de recevoir des soins de santé mentale. Plus particulièrement, lors de visites ambulatoires chez le pédiatre, psychiatre et chez le médecin de famille. Mais également, à l'urgence et lors d'hospitalisation. En somme, les individus TSA avaient en moyenne plus du double de contacts avec les services de santé (TSA 5,8 contre STSA 2,7), le plus souvent pour des raisons de santé mentale (TSA 2,3 contre STSA 0,2), par rapport à ceux STSA. Cette forte tendance s'accorde avec les résultats obtenus par les études faites à l'extérieur du Québec.

Tableau III : Utilisation des soins de santé psychiatriques chez les autistes de 1 à 24 ans au Québec en 2014-2015

Services de soins de santé psychiatriques	TSA		Sans TSA	
	%	99% CI	%	99% CI
Hospitalisation	1,9	1,7 - 2,2	0,3	0,2 - 0,3
Centre de soins	1,2	1,0 - 1,4	0,1	0,1 - 0,1
Urgence	2,8	2,5 - ,31	0,8	0,8 - 0,8
Visite chez le psychiatre en clinique externe	17,7	17,0 - 18,5	1,0	1,0 - 1,0
Visite chez le pédiatre en clinique externe	22,3	21,5 - 23,1	3,0	2,9 - 3,0
Médecin de famille	9,2	8,7 - 9,7	4,0	4,0 - 4,0
Autre spécialiste	1,5	1,3 - 1,7	0,2	0,2 - 0,2
Aucun	43,4	42,4 - 44,6	90,7	90,5 - 90,9

Tableau adapté du *Table 3* de Diallo et coll. (2017) (69).

Les auteurs proposent que la prévalence beaucoup plus élevée des problèmes psychiatriques chez les sujets autistes contribue vraisemblablement à expliquer leurs besoins

plus importants en soins de santé mentale. Cependant, ils dénotent une diminution des soins de santé mentale reçue avec l'âge dans cette population, la prévalence la plus basse de ces soins ayant été trouvés chez les jeunes adultes. Selon les auteurs, cela suggère que les individus plus âgés seraient moins suivis et/ou que leur situation de santé mentale s'améliore en vieillissant. Néanmoins, comme cela a déjà été observé ailleurs, il y aurait possiblement une rupture dans la continuité des services entre la fin de l'adolescence et le début de l'âge adulte. Enfin, les auteurs soulignent que la banque de données du SISMACQ (regroupant les différents fichiers de la RAMQ) constitue une source d'informations importante pour la surveillance des services de santé utilisés par la population autiste au Québec. Selon eux, des études similaires à la leur pourraient éventuellement permettre de mieux connaître les besoins des individus autistes dans la province, ainsi que de possibles déficits au niveau de l'offre de services (69).

4.4 Coûts des soins de santé des individus autistes

La prise en charge des individus autistes exige souvent des dépenses considérables pour ces individus, leurs familles et la société en général. L'estimation rigoureuse de ces coûts directs et indirects est donc essentielle à la compréhension des besoins de ces individus et à la planification des ressources appropriées. Les coûts directs se rapportent aux dépenses pour les services médicaux et non médicaux (358, 385). Dans la foulée de la section précédente, cette section portera spécifiquement sur les coûts directs liés à l'utilisation des soins de santé.

Bien que les soins de santé ne représentent qu'une fraction du coût de prise en charge des personnes autistes, la littérature rapporte des coûts de 3 à 9 fois plus élevés chez les individus autistes que chez les personnes STSA (365, 381, 386-388). Ainsi, la hausse de la prévalence des cas diagnostiqués suscite des préoccupations quant aux coûts pour les systèmes de santé (389). Il n'est donc pas étonnant que cette condition soit reconnue en tant que problème de santé publique important et croissant aux É.-U. (364, 390) ainsi qu'au Canada (391, 392).

4.4.1 L'exemple des études américaines

La majorité des études qui ont évalué le coût des soins de santé des personnes autistes ont été faites aux É.-U. Ces études ont généralement analysé les données des registres des programmes Medicaid (12, 379, 381, 386) et des réclamations faites aux assureurs privés (387,

393, 394), ou encore celles des registres, enquêtes et sondages nationaux en santé (388, 395, 396). Un sommaire des estimations du coût des soins de santé de certaines de ces études est présenté dans le tableau IV. Il est à noter que certaines études ont évalué simultanément l'utilisation et le coût des soins de santé, y compris celles de Croen et coll. (2006; tableau IV), de Vohra et coll. (2016; tableau IV) et de Cidav et coll. (2013; tableau V) qui ont été présentées dans les sections 4.1 et 4.2 (365, 379, 381).

Selon les statistiques fournies par le *Center for Disease Control* (CDC), le coût moyen des soins de santé par enfant autiste assurés par Medicaid en 2005 était de 10 709 \$ (en \$ US₂₀₀₅) (397), soit un coût environ 6 fois plus élevé que celui de 1 816 \$ rapporté pour les autres jeunes. Toujours selon le CDC, le coût annuel des soins médicaux pour les jeunes autistes qui ont des assurances privées aux É.-U. est de 4 100 à 6 200 \$ plus élevé que pour les autres jeunes (397). Ces statistiques ont respectivement été tirées de l'étude de Peacock et coll. (2012; tableau IV) basée sur les données de Medicaid de 8 États américains (386) et de celle de Shimabukuro et coll. (2008; tableau IV) qui ont utilisé la base de données d'assurances privées MarketScan® (387). Le CDC rapporte également que le coût annuel moyen des ICI aux États-Unis serait de 40 000 à 60 000 \$ par enfants (357, 397).

Ces statistiques du CDC peuvent servir de référence pour le coût des soins de santé liés à l'autisme aux É.-U. Cependant, il peut être difficile de comparer directement les résultats des différentes études (357). En effet, plusieurs facteurs peuvent influencer l'évaluation du coût (devis méthodologique, sources et disponibilités des données), ce qui a souvent conduit à des estimations très inégales d'une étude à l'autre. Par exemple, les estimations basées sur les souvenirs des parents (p. ex. dans les sondages) tendent à sous-évaluer les coûts par rapport à celles qui analysent les données de sources plus fiables (357). L'estimation du coût peut également varier en fonction de l'étendue des services et des dépenses considérées par les études (357, 393, 395). Enfin, les facteurs qui influencent directement l'utilisation des services par les individus (p. ex. caractéristiques, assurances) sont évidemment importants.

Tableau IV : Estimations du coût des soins de santé des individus autistes aux É.-U

Article; Source des données; Période analysée	Dépenses incluses	Échantillon			Coût annuel moyen par individus en \$ US		
		Âge	Autiste	Contrôle	Année/ en \$ de	TSA Moyenne (\pm IC 95% ou médiane/ σ)	Contrôle Moyenne (\pm IC 95% ou médiane/ σ)
Vohra et coll. (2016); Medicaid de 3 états; 2000-08	Services médicaux, médicaments	22 - 64	1772	5 320	2008	13 700 (9072/17095)	8560 (1760/22534)
Peacock et coll. (2012); Medicaid de 8 états; 2005	Services médicaux, médicaments, thérapies [†]	2 - 17	8398	≈ 1,5 M	2005	10 709 (4873/19373)	1816 (506/9714)
Wang et coll. (2013); Medicaid et MarketScan [†] dans 24 états; 2003	Services médicaux*, thérapies [†] , médicaments	< 17	18 108	> 2,9 M	2003	22 653	—
			2366	> 2,1 M		5254	—
Croen et coll. (2006); système KP de Californie; 2003-04	Services médicaux*, médicaments, autres [‡]	2 - 18	3053	30 529	2004	2757 (1058/6742)	892 (335/3679)
Leslie et Martin (2007); MarketScan aux É.-U.; 2000-04	Services médicaux, médicaments, montants déboursés [§]	≤ 17	613	—	2000/ \$2004	4965 (2881/)	—
			4227	—	2004	5979 (3368/)	—
Shimabukuro et coll. (2008); MarketScan aux É.-U.; 2003	Services médicaux médicaments, thérapies [†] , montants déboursés [§]	1 - 21	3481	≈ 1,2 M	2003	6830 (3600/)	1230 (320/)
Stuart et coll. (2017); MarketScan sur 100 grands employeurs aux É.-U.; 2007-12	Services médicaux*, médicaments, thérapies [†] , montants déboursés [§]	≤ 18	20 155	—	2007 - 09	8759	—
			28 009	—	2010 - 12	10 820	—
Liptak et coll. (2006); MEPS; 1999-2000	Services médicaux, soins à domicile, médicaments, montants déboursés [§]	≤ 17	31	14 413	1999	6132 (2619-9644)	860 (786-935)
Lavelle et coll. (2014); National Health Interview Survey – MEPS; 2003-08	Services médicaux, soins à domicile, médicaments, autres [‡]	3 - 17	109	18 775	2003 - 08/ \$2011	+ 3020 (1017-4259)	REF
Buescher et coll. (2014); Estimations (sans DI) basées sur les résultats d'études aux É.-U. publiées avant octobre 2013	Services médicaux, soins à domicile, médicaments, thérapies [†] , montants déboursés [§]	0 - 5	—	—	\$2011	+ 6467	REF
		6 - 17	—	—		+ 9053	REF
		≥ 18	—	—		+ 13 580	REF

Références dans le même ordre vers le bas : (381); (386); (398); (365); (394); (387); (393); (388); (396); (358); †MarketScan® est une importante base de données des réclamations de soins médicaux des fournisseurs d'assurances privées. *L'étude spécifie que des services spécialisés (p. ex. psychiatrie) sont inclus dans le coût. ‡Les thérapies peuvent inclure les thérapies physiques/occupationnelles, du langage et/ou comportementales selon les études. § Les montants déboursés par les familles (out-of-pocket) incluent ceux pour des traitements et soins médicaux non remboursés par les assurances ainsi que les frais de coassurance et franchise. ¶ Les autres dépenses comprennent des soins qui peuvent être facturés comme un service médical (p. ex. ophtalmologie, orthopédie, soins dentaires). σ : écart type; Abréviations : KP – Kaiser Permanente; M – million; REF – coût de référence; MEPS – Medical Expenditure Panel Survey

4.4.2 Influence des assurances santé

Le coût des soins de santé des personnes autistes dépend en partie de la qualité des assurances médicales (p. ex. répertoire des services couverts, taux de remboursement, admissibilité et limites de l'utilisation et des dépenses des services) (359, 399). Comme le montrent les statistiques du CDC présentées précédemment, ce coût est fortement influencé par le type d'assurance des individus (privé ou public) aux États-Unis. Les recherches basées sur les données des jeunes autistes assurés avec Medicaid (12, 379, 386, 390) ont pour la plupart estimé des coûts en santé plus élevés que celles basées sur les données des régimes privés (365, 387, 394).

L'étude de Wang et coll. (2013; tableau IV) a analysé les données de 2003 de Medicaid et de MarketScan® dans 24 états afin de comparer les dépenses en santé des jeunes de moins de 17 ans selon leur type d'assurance (398). Le coût des soins médicaux psychiatriques (ambulatoires; hospitalisations et médicaments psychoactifs) et spécifiques à l'autisme (ambulatoires - incluant certaines thérapies spécifiques : physiques/occupationnelles, du langage et comportementales, excluant les ICI; hospitalisations), ainsi que le coût total des soins de santé.

Au total, le coût des soins de santé a été estimé à 22 653 \$₂₀₀₃ par jeune avec Medicaid et 5 254 \$ par jeune avec les compagnies privées (398). La plus grande contribution à cette différence provenait des services ambulatoires (19 948 \$ vs 3 045 \$ $p<0,0001$) et dans une moindre mesure, des médicaments psychoactifs (1 468 \$ vs 875 \$ $p<0,0001$). Le coût des hospitalisations était statistiquement comparable entre les deux groupes de jeunes (719 \$ vs 1 079 \$ $p=0,07$). Dans l'ensemble, les dépenses médicales liées aux soins psychiatriques (12 851 \$ vs 2 293 \$ $p<0,0001$) et spécifiques à l'autisme (7 438 \$ vs 928 \$ $p<0,0001$) étaient significativement plus importantes chez les jeunes avec Medicaid. Ces derniers effectuaient entre autres plus de visites et engendraient plus de dépenses au niveau des thérapies physiques/occupationnelles (271 \$ vs 45 \$ $p<0,0001$), du langage (569 \$ vs 227 \$ $p<0,0001$) ainsi que comportementales (440 \$ vs 67 \$ $p<0,0001$).

Les auteurs suggèrent que l'inscription de jeunes en moins bonne condition dans les programmes Medicaid pourrait être associée à l'utilisation de services plus coûteux, incluant

les services pour les soins de longue durée (398). Toutefois, ils soulignent que la couverture plus limitée des services des assureurs privés — plus particulièrement au niveau des soins psychiatriques et spécifiques à l'autisme — explique aussi la différence des dépenses en santé entre les jeunes des deux groupes.

Il semble d'après d'autres études que les couvertures offertes par les assureurs privés soient moins adaptées aux besoins des enfants autistes que celles de Medicaid (395, 400, 401). Ces enfants auraient généralement un accès plus limité aux services, moins de besoins de santé satisfaits et plus de frais déboursés par les familles pour leurs soins.

En résumé, ces exemples américains illustrent l'importance de la qualité des assurances sur le coût des soins de santé des personnes autistes. De façon plus générale, cela démontre que ce coût est fortement influencé par les facteurs qui ont un impact sur l'accessibilité et le niveau d'utilisation des services indispensables aux individus autistes.

4.4.3 Influence des caractéristiques individuelles

Il est bien établi que les caractéristiques individuelles (p. ex. âge, sévérité de la condition, comorbidités) influencent directement le niveau d'utilisation et le coût des soins de santé, et que les individus autistes qui ont les problèmes de santé les plus sévères contribuent de façon disproportionnée au coût total des soins médicaux liés à cette condition (12, 386).

Certaines études démontrent que les dépenses importantes en soins psychiatriques et en médicaments psychoactifs expliquent en bonne partie le coût élevé des soins de santé des personnes autistes (365, 388, 390). L'impact des comorbidités — plus particulièrement celles psychiatriques — a été mis en évidence par de nombreuses recherches (141, 365, 381, 386). Par exemple, l'article de Peacock et coll. (2012) a révélé un coût plus élevé chez les jeunes autistes atteints de TDAH (9 478 \$₂₀₀₅) et d'épilepsie (11 847 \$) et de DI (19 187 \$) que chez ceux sans comorbidité (7 198 \$) (386).

Selon l'analyse de Buescher et coll. (2014; tableau IV), les individus autistes atteints de DI comorbide aux États-Unis engagent deux fois plus de dépenses annuelles moyennes en soins médicaux que ceux sans DI (le tableau IV présente les coûts des soins médicaux chez les individus sans DI,) (358). L'impact de la DI chez les jeunes était également important au niveau du coût des soins de santé non médicaux (11 387 \$₂₀₁₁ avec DI et 5 693 \$ sans DI) ainsi

que pour le coût des services d'éducation spéciale qui incluait les interventions précoces (0 à 5 ans : 62 920 \$ avec DI et 27 961 \$ sans DI; 6 à 17 ans : 31 460 \$ avec DI et 13 687 \$ sans DI).

Buescher et coll. (2014) et d'autres études rapportent également une augmentation du coût des soins médicaux entre l'enfance et l'âge adulte (358, 379, 387). L'article de Cidav et coll. (2013) a mis en évidence un accroissement des coûts pour les services médicaux et une diminution au niveau des thérapies physiques/occupationnelles et du langage, soit des variations liées au réalignement de l'utilisation des services avec l'âge. Afin de mieux illustrer l'évolution des coûts et de l'utilisation des services, les résultats de la « *Table 2* » de cet article sont présentés dans le tableau V.

Parmi les différents services analysés, la médication psychoactive présentait le taux de croissance le plus rapide au niveau des dépenses médicales (9 % par année supplémentaire) (379) immédiatement suivies par l'augmentation liée aux soins psychiatriques. La principale contribution à la croissance globale du coût des soins de santé provenait de l'augmentation des dépenses médicales pour les soins de longue durée en établissement.

Cidav et coll. (2013) postulent que des interventions visant à améliorer l'indépendance des jeunes autistes et l'implantation de formules alternatives de soins offertes par les services à domicile et en milieu communautaire permettraient de réduire les besoins de cette clientèle envers les soins dits restrictifs reçus en établissement spécialisé et les dépenses importantes associées (379).

En résumé, le coût des soins de santé des personnes autistes est étroitement associé aux caractéristiques individuelles, lesquelles ont un impact sur les besoins en santé (p. ex. âge, condition physique, psychiatrique, niveau intellectuel, sévérité des symptômes). Les effets de l'âge sur ce coût dépendent également des autres facteurs qui influencent le niveau d'utilisation des services (p. ex. transition hors du milieu scolaire et réduction des services spécialisés à l'âge adulte).

Tableau V : Utilisation et coût des services de santé chez les autistes de 3 à 20 ans assurés avec Medicaid en 2005

Type de service	% d'utilisation des services				Coût annuel moyen chez les utilisateurs (en \$ US 2005)			
	3-6	7-11	12-16	17-20	3-6	7-11	12-16	17-20
Médicaux								
Soins de longue durée	1	4	7	9	17 852	28 958	33 605	43 397
Soins personnels/ à domicile	17	23	24	22	11 975	13 482	13 164	14 310
Soins ambulatoires	100	100	100	100	7848	9353	11 217	13 061
Hospitalisation	5	6	7	9	5032	6475	6805	6919
Médication psychoactive	34	58	68	71	1432	2508	3479	3969
Santé mentale/habilité sociale et comportement	22	24	21	18	2838	2516	2695	3078
Traitement de jour/ hospitalisation partielle	4	9	13	14	2910	2777	3084	2835
Autres services et thérapies	3-6	7-11	12-16	17-20	3-6	7-11	12-16	17-20
Physiques/ occupationnelles	16	10	7	4	4309	3166	3201	3612
Service de répit	4	8	9	9	3070	3228	3525	4250
Gestion de cas	34	38	43	45	1590	1825	1991	2006
Thérapie du langage	37	25	15	9	1620	1259	978	906
Thérapie familiale	13	13	13	8	783	667	673	624
Total	—	—	—	—	8815	12 450	16 877	21 684

Tableau adapté de « Table 2 » de Cidav et coll. (2013). Les différences entre les groupes d'âge sont statistiquement significatives ($p < 0.001$), sauf le coût des services de santé mentale/habilité sociale et comportement (379).

4.5 Impact socio-économique de l'autisme

Les coûts directs de l'autisme vont au-delà de ceux pour le système de soins de santé. Ils comprennent également les montants déboursés par les individus/familles pour différents services médicaux, non médicaux et autres dépenses personnelles (p. ex. transport, hôtel, équipement médical, diète) (402, 403) liées à l'autisme. Les coûts non médicaux peuvent également inclure des coûts indirects tels que la valeur du temps des proches-aidants qui dispensent des soins aux individus autistes (396, 404). Une grande portion du fardeau financier des familles des enfants autistes provient effectivement du coût lié aux pertes de productivité sur le marché du travail (402). Les coûts indirects comprennent aussi la valeur des pertes de revenu d'emploi lié à l'autisme chez les individus présentant cette condition (358, 385). La sévérité des symptômes autistiques, les difficultés de langage, les comorbidités et les autres facteurs qui influent sur le fonctionnement sont autant de barrières entre les personnes autistes et le marché du travail.

4.5.1 L'exemple des études américaines

Le coût de l'autisme aux É.-U. serait comparable à ceux du diabète et du TDAH. Il surpasserait même celui pour les maladies du cœur, les troubles vasculaires cérébraux et les cancers réunis (389, 405). Le CDC rapporte (en 2017) que le coût annuel pour la prise en charge des jeunes autistes aux É.-U. se situe entre 11,5 et 60,9 G\$ US₂₀₁₁ (397). Ces statistiques proviennent respectivement des études de Lavelle et coll. (2014; tableau IV) et de Buesher et coll. (2014; tableau IV) (358, 396). Celle de Lavelle et coll. a évalué les coûts médicaux et non médicaux chez les jeunes de 3 à 17 ans (396). Le coût des soins médicaux de 109 jeunes autistes et de 18 775 jeunes sans cette condition a été comparé à partir des données du *National Health Interview Survey* (NHIH; 2001-07) et du MEPS (2003-08) alors que les coûts non médicaux de 137 jeunes autistes et 109 jeunes non-autistes ont été comparés en utilisant les informations obtenues de parents participant à des groupes d'études. Les coûts non médicaux comprenaient les services scolaires (p. ex. éducation, soutien, soins et thérapies), les services de coordination familiale et les thérapies liées à l'autisme ainsi que la valeur du temps non rémunéré des proches pour les soins des enfants. Les montants déboursés par les familles étaient également inclus dans l'évaluation des coûts.

Les résultats ajustés pour tenir compte de différentes variables indiquent que le coût incrémental annuel s'élevait à 17 081 \$ US₂₀₁₁ par jeune autiste. De ce montant, environ 3000 \$ provenaient des services médicaux et 14 000 \$ des coûts non médicaux. Parmi ces derniers, 8610 \$ étaient pour les services éducationnels et 5 089 \$ pour la valeur du temps investi par les proches-aidants. Le coût total de 11,5 G\$ aux É.-U. en 2011 a été obtenu en extrapolant le coût incrémental annuel moyen de 17 081 \$ à une population projetée de 673 000 autistes de 3 à 17 ans dans ce pays (396).

De son côté, l'analyse de Buesher et coll. (2014) est basée sur les meilleures preuves disponibles dans la littérature sur les coûts directs et indirects chez les enfants, les adolescents et les adultes (≥ 18 ans) autistes (358). Les coûts directs comprenaient les montants déboursés pour les services de résidence (*accommodation*), de répit, d'éducation spécialisée, de santé (médicaux et non médicaux) et d'aide à l'emploi (adulte seulement), alors que les coûts indirects incluaient les coûts liés à la baisse de productivité en emploi et aux pertes d'emplois des individus atteints et de leurs familles.

En se basant sur des prévalences de 1,1 % d'autisme (1 cas sur 88 individus) et de 40 % de DI dans l'autisme, cette étude a estimé que le coût total de l'autisme en 2011 aux États-Unis était de 236 G\$ US₂₀₁₁. De ce coût, 61 G\$ provenaient des jeunes et 175 G\$ des adultes. Les coûts (non actualisés) à vie par individus ont été évalués à 1,43 M\$ sans DI et 2,44 M\$ avec DI. Les dépenses non médicales ont compté pour la plus grande part du coût total. Chez les enfants et les adolescents, les coûts les plus importants ont été associés à la perte de productivité des parents et aux services non médicaux directs, tels que les services d'éducation spécialisée qui incluaient les interventions précoces. Chez les adultes, les dépenses les plus importantes étaient liées au niveau de la perte de productivité et des services de résidence (358).

Par ailleurs, une étude récente de Leigh et Du (2015) a utilisé le montant de 236 G\$ US trouvé par Buesher et coll. (2014) comme référence afin d'effectuer des prévisions sur l'évolution du coût de l'autisme entre 2015 et 2025 aux États-Unis (358, 389). En se basant sur les mêmes taux de prévalence (1,1 %, 40 % avec DI), il a été estimé qu'en 2015 ce coût était déjà de 268 G\$ US₂₀₁₅, soit 1,5 % du produit intérieur brut (PIB) américain (389). En tenant compte des prévisions sur la croissance des coûts et des diagnostics, ce modèle a estimé

que le coût de l'autisme en 2025 aux États-Unis atteindrait 461 G\$ US₂₀₂₅ (1,6 % du PIB). D'autres modèles reposant sur des scénarios différents ont prédit des coûts variants entre 276 et 1011 G\$ US₂₀₂₅ en 2025.

Au-delà des sommes monétaires, les coûts engendrés par l'autisme ne font pas état des impacts au niveau de la qualité de vie. Différents chercheurs s'accordent sur le fait que les responsabilités des familles envers les soins des personnes autistes perturbent plusieurs aspects de la vie familiale (403, 406) et qu'en conséquence, l'évaluation de l'impact économique des individus avec des conditions chroniques et/ou sérieuses devrait inclure le coût des effets sur la qualité de vie des autres membres (407). Les coûts pour les soins de santé des proches ont d'ailleurs déjà été suggérés comme des coûts indirectement liés à de l'autisme (385).

Il est bien établi que les parents d'enfants autistes — plus particulièrement les mères — sont susceptibles de souffrir d'anxiété, de dépression et d'être en moins bonne santé générale que les autres parents (408-410). Malheureusement, jusqu'à maintenant il ne semble toujours pas exister d'étude portant sur les coûts liés à la qualité de vie des familles. Or, l'évaluation de ces coûts permettrait d'avoir une meilleure vue d'ensemble de l'impact de l'autisme sur les familles. De façon générale, il serait important de mieux évaluer la situation de ces familles afin de favoriser le développement de politiques et programmes gouvernementaux adaptés à leurs besoins (403, 406, 411).

4.6 Système de soins au Canada et au Québec

Au Canada, les soins de santé sont principalement assurés par les systèmes de santé des différentes provinces et territoires. Certaines provinces comme la Colombie-Britannique et l'Alberta ont des programmes pour le TSA qui accordent du soutien financier aux parents pour les traitements spécialisés de leurs enfants (412, 413). Par exemple, la Colombie-Britannique paye le fournisseur de services ou rembourse directement aux familles le coût des factures pour les thérapies physiques/occupationnelles, du langage et comportementales, ainsi que différents services éducationnels et autres coûts spécifiques associés à la prise en charge des jeunes autistes tel que choisis par les parents pour un montant allant jusqu'à 22 000 \$ par année pour les enfants de moins de 6 ans et 6 000 \$ pour les jeunes de 6 à 18 ans (414).

D'autres provinces comme le Québec et l'Ontario ont opté pour le financement de programme publics devant fournir des services aux personnes autistes (412, 413).

Le régime public d'assurance maladie universel du Québec administré par la Régie de l'assurance maladie (RAMQ), sous la responsabilité du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), couvre les différents services médicaux, rendus par les médecins omnipraticiens ou spécialistes, peu importe l'institution où ils sont fournis (p. ex. clinique médicale, centre hospitalier, autres) (415). Les traitements pharmacologiques font également partie des soins couverts par le secteur public pour les individus n'ayant pas accès à un régime d'assurance médicament privé par l'entremise du régime public d'assurance médicaments (RPAM). Les médicaments prescrits aux enfants autistes sont remboursés sans restriction par le RPAM (224, 416).

En plus des médicaments et services médicaux offerts par les programmes réguliers d'assurance publique, le programme TSA du gouvernement du Québec, toujours sous la responsabilité du MSSS, comporte une offre de services spécifiques offerts de façon complémentaire. Les services de première ligne (p. ex. évaluation des besoins, suivi psychosocial, organisation et coordination des services, soutien aux familles) sont principalement assurés par les centres intégrés de santé et de services sociaux (CISSS) ainsi que par les centres intégrés universitaires de santé et de services sociaux (CIUSSS) (391, 417, 418). Il est à noter que les centres de santé et de services sociaux (CSSS) incluent maintenant les services spécifiques de première ligne offerts par les centres locaux de services communautaires (CLSC) associés aux CISSS (391). D'autre part, les services de deuxième ligne font référence aux soins spécialisés (p. ex. stimulation précoce, thérapies comportementales intensives, psychoéducation, psychologie) (417), généralement assurés par les centres de réadaptation en déficience intellectuelle et troubles envahissants du développement (CRDITED), mais qui peuvent également être donnés par des organismes communautaires (391, 417). Il est à noter que des travaux doivent être poursuivis pour la mise en service d'une banque commune de données de services rendus (iCLSC) ainsi que pour des arrimages avec les autres systèmes d'information du MSSS (391).

Jusqu'à maintenant, il ne semble pas exister d'étude ayant spécifiquement évalué le coût des soins de santé des personnes autistes au Québec. Néanmoins, différents documents

officiels fournissent quelques informations pertinentes sur les budgets alloués pour les programmes et pour le coût de certains services. Selon un rapport du MSSS (2016), les dépenses totales estimées pour les différents programmes-services de santé au Québec (p. ex. santé publique, soins généraux, problématiques particulières) en 2014-2015 (1er avril au 31 mars) étaient de 16 479 millions de dollars (M\$) (419). Parmi ces dépenses, celles consacrées au programme pour la DI et le TSA (DI-TSA) étaient de 1 004 M\$.

D'après la définition donnée, « le programme DI-TSA regroupe les services destinés à répondre aux besoins des personnes qui ont un fonctionnement cognitif général significativement inférieur à la moyenne, accompagné de difficultés d'adaptation apparaissant pendant l'enfance. Les services de ce programme permettent de réduire les conséquences de la déficience, de compenser les incapacités et de soutenir l'intégration sociale. Ce programme comprend aussi les services offerts aux personnes aux prises avec un trouble du spectre de l'autisme » (419). Le budget pour le programme DI-TSA est alloué aux CISSS/CIUSS et CRDITED pour répondre aux besoins des individus. Dans ce cas, la majorité des dépenses (≈ 90 %) a trait à des services de deuxième ligne (391).

Le dernier bilan du MSSS sur les orientations ministérielles pour le programme DI-TSA (2016) rapporte que 3 723 enfants de 0 à 5 ans atteints de DI et/ou TSA ont utilisé des services de ce programme en 2012-2013 (391). Le nombre total d'utilisateurs (individus autistes, proches/familles) pour des services liés au TED/TSA au cours de cette même année était de 12 440 au niveau des CSSS et de 10 886 au niveau des CRDITED (391), soit une augmentation de 200 % par rapport à l'année 2005-2006 pour les CSSS et à l'année 2004-2005 pour les CRDITED.

En résumé

Bon nombre d'études, surtout américaines, font état d'une utilisation importante de soins de santé et de médicaments par la population autiste, engendrant des coûts substantiels pour le système de soins de santé. Parmi les différents déterminants socioéconomiques et cliniques étudiés, la présence de comorbidités neuropsychiatriques ainsi que l'âge sont ceux ayant un impact constant. Les études ayant évalué la fréquence des hospitalisations et visites médicales ainsi que l'utilisation de médication visaient surtout à comparer ces taux par rapport

à ceux d'individus présentant d'autres conditions ou encore à la population générale. Ces études ont essentiellement utilisé un devis transversal évaluant l'usage et les coûts associés des différents services psychiatriques et médications psychoactives chez ceux présentant un diagnostic d'autisme dans une année / période donnée, c'est-à-dire chez des cas prévalents d'autisme. Les coûts répertoriés pour le système de soins représentent une portion des coûts sociétaux de l'autisme dont les coûts directs peuvent être estimés à l'aide de telles données. Toutefois, les quelques données publiées sur l'utilisation de la médication psychoactive et services psychiatriques par la population autiste du Québec ne font pas état des coûts associés pour le système de soins de santé. De plus, bien que les différents soins médicaux et non médicaux offerts par le gouvernement du Québec pour la population autiste soient tous gérés par le MSSS, les travaux pour la mise en service d'une banque commune de données de services rendus ainsi que pour des arrimages avec les autres systèmes d'information du MSSS, comme ceux des fichiers de données de la RAMQ, sont toujours en cours.

À la lumière des données disponibles dans la littérature, des études faisant état de la situation au Québec sont toujours nécessaires. De plus, des études examinant l'utilisation des médicaments et services de santé psychiatriques au fil du temps selon différents groupes d'âge chez des personnes nouvellement diagnostiquées, également appelées cas incidents, pourraient améliorer notre compréhension de l'utilisation des ressources à partir du moment où ces enfants reçoivent un diagnostic d'autisme. En plus de faire état des services et des coûts associés en situation réelle, ceci pourrait potentiellement permettre d'identifier des opportunités d'optimisation au niveau des soins prodigués et des dépenses encourues pour le système de santé selon le cours naturel de la condition.

Chapitre V : Objectifs de la recherche

5.1 Premier axe de recherche – Autisme et médication psychoactive

5.1.1 Objectif général

Caractériser l'évolution de l'utilisation des médicaments psychoactifs dans une cohorte d'enfants, d'adolescents et de jeunes adultes au cours des 5 ans suivant un premier diagnostic de TSA reçu entre 1998 et 2010.

5.1.2 Objectifs spécifiques

- Décrire l'évolution de l'usage de 5 classes de médicaments psychoactifs (antipsychotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, anticonvulsivants, médicaments pour le TDAH);
- Décrire l'évolution du profil d'utilisation des agents psychoactifs chez les sujets stratifiés par groupe d'âge et par statut d'utilisateur prévalent (oui/non);
- Décrire l'évolution des profils de polypharmacies psychoactives selon différentes définitions, parmi différents groupes d'âge;
- Évaluer l'impact de l'âge et du temps depuis le diagnostic de TSA sur l'usage des médicaments et polypharmacies psychoactives lors des 5 années de suivi.

5.1.3 Objectif secondaire

- Évaluer les facteurs associés à l'exposition antérieure à la médication psychoactive l'année précédant le diagnostic;

5.2 Deuxième axe de recherche – Autisme, soins de santé psychiatriques et coûts

5.2.1 Objectif général

Décrire l'évolution de l'utilisation des médicaments psychoactifs, des autres soins de santé psychiatriques et des coûts directs associés et déterminer leurs prédicteurs dans une

cohorte d'enfants, d'adolescents et de jeunes adultes nouvellement diagnostiqués avec un TSA, suivie sur une période de 5 ans.

5.2.2 Objectifs spécifiques

- Décrire l'évolution de l'usage des médicaments psychoactifs (antipsychotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, anticonvulsivants, médicaments pour le TDAH), des visites médicales et des hospitalisations psychiatriques entre l'année 1 et l'année 5 de suivi, dans une cohorte incidente d'individus ayant reçu un diagnostic d'autisme entre 1998 et 2010;
- Décrire l'évolution des coûts associés à l'usage des différents services de soins psychiatriques chez les sujets stratifiés par groupe d'âge, et par statut d'utilisateur prévalent (oui/non), pour le système de santé publique;
- Déterminer les facteurs associés à l'utilisation des différents services de soins psychiatriques dans chaque groupe d'âge;
- Déterminer les facteurs associés aux coûts pour les services de soins psychiatriques dans chaque groupe d'âge.

5.3 Troisième axe de recherche – Autisme et obésité

5.3.1 Objectif général

Identifier les facteurs associés à la survenue de l'obésité, incluant l'impact des médications psychoactives chez des enfants et adolescents ayant reçu un diagnostic de TSA entre 1993 et 2011.

5.3.2 Objectifs spécifiques

- Établir la survenue d'obésité;
- Identifier les facteurs sociodémographiques et cliniques associés à la survenue de l'obésité;
- Évaluer l'impact de la durée d'utilisation et de la polypharmacie avec différents médicaments psychoactifs (antipsychotiques, antidépresseurs, anxiolytiques,

anticonvulsivants, médicaments pour le TDAH) ainsi que l'impact de l'intensité d'exposition aux antipsychotiques atypiques sur la survenue de l'obésité.

Chapitre VI : Méthodologie

6.1 Sources de données

Les données utilisées pour réaliser l'ensemble des analyses proviennent de différentes banques de données fournies par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) (420) et par la Maintenance et exploitation des données pour l'étude de la clientèle hospitalière (MED-ÉCHO) (421). Ces bases de données sont fréquemment utilisées par différentes équipes de recherche dans des domaines variés tels que les maladies cardiovasculaires (422), les malformations congénitales (423), le cancer de la prostate (424), la maladie d'Alzheimer (425) et la schizophrénie (426). L'ensemble de ces banques de données administratives peuvent être liées à l'aide d'un identifiant unique (dénominalisé) pour chaque individu. Chacune de ces banques est décrite dans les sections ci-dessous.

6.1.1 Banques de données administratives de la RAMQ

La RAMQ est l'organisme qui administre le régime public universel d'assurance maladie ainsi que le régime public d'assurance médicament (RPAM) de la province de Québec. Les banques de données administratives reçues de la RAMQ pour la réalisation des trois axes étaient les suivantes: information sur la personne assurée, territoire de CLSC de résidence, services médicaux, services pharmaceutiques et périodes d'admissibilité RPAM.

Le fichier sur les personnes assurées contient les renseignements concernant l'âge, le sexe et la date de décès. La banque territoire de CLSC comprend le territoire de CLSC de chaque individu ainsi que son code postal. Les services payés à l'acte sont incluent dans le fichier des services médicaux et comportent entre autres le diagnostic (CIM-9 (*International Classification of Diseases, Ninth Revision*) (427)), le code d'acte, le type d'établissement dans lequel le service a été rendu, la spécialité du médecin ayant procédé au service, le montant facturé par le médecin et la date du service. Dans la banque des services pharmaceutiques, on retrouve, pour les personnes couvertes par le RPAM, notamment le code DIN (Drug Identification Number) du médicament ayant été dispensé en milieu ambulatoire, la dénomination commune, la classe AHF (*American Hospital Formulary* (242)), la forme, la teneur, la quantité, la durée, la spécialité du prescripteur, les coûts (frais de service autorisés,

contribution de la personne assurée, montant du paiement par la RAMQ) et la date de la dispensation. Les renseignements concernant le RPAM impliquent le code de plan du bénéficiaire, la date de début d'admissibilité et la date de fin d'admissibilité au RPAM. Au Québec, pour l'année 2016-2017, 3,6 millions de personnes étaient couvertes par la RPAM, ce qui représente environ 43% de la population (428). Cela inclut 93% des personnes âgées de 65 ans et plus, les prestataires d'assistance-emploi et de sécurité du revenu, et depuis le 1er janvier 1997, tous les résidents âgés entre 18 et 64 ans n'ayant pas accès à un régime d'assurance médicament privé et leurs enfants. En 2016, environ 51% de la population âgée de 25 ans et moins au Québec est assuré par le RPAM (429). Les banques de données de la RAMQ ont été validées pour leur utilisation dans les études pharmacoépidémiologiques (430, 431).

6.1.2 Banques de données de MED-ÉCHO

Les banques de données de MED-ÉCHO contiennent des renseignements relatifs aux soins et aux services rendus lors d'une hospitalisation (courte durée ou chirurgie d'un jour) au Québec. Ces banques comprennent les dates d'admission et de départ, la durée du séjour hospitalier, le type d'établissement hospitalier, la provenance de l'individu au moment de son admission ainsi que sa destination au moment de son départ, et les diagnostics (principaux, secondaires, à l'admission et s'il y a lieu, au décès). Les codes de diagnostic utilisés sont basés sur les CIM-9 et CIM-10 (*International Classification of Diseases, Tenth Revision* (48)). On retrouve également des renseignements concernant le service hospitalier dans lequel l'individu a séjourné lors de l'hospitalisation.

6.2 Méthodologie du premier axe de recherche

6.2.1 Définition de la cohorte

La cohorte incluait les individus présentant au moins deux codes diagnostics (jours différents) de TSA (CIM-9 : 299.X) entre le 1er janvier 1998 et le 31 décembre 2010. Les banques de données de la RAMQ n'ont pas été spécifiquement validées en ce qui a trait au diagnostic de TSA. Toutefois, l'utilisation de 2 codes diagnostics a été démontrée comme réduisant le risque d'erreurs de classification dans une étude de base de données américaine

(78). La date d'entrée dans la cohorte a été définie comme étant la première des deux dates de diagnostic TSA à survenir. Les individus devaient avoir été bénéficiaires du régime général d'assurance médicaments de la RAMQ sans interruption durant l'année précédant l'entrée dans la cohorte. Ceux âgés de 26 ans et plus lors de l'entrée dans la cohorte ont été exclus afin de réduire les chances que l'échantillon contienne des cas prévalents, tout en permettant d'évaluer la continuité de l'usage jusqu'à l'âge adulte. Enfin, les individus ne devaient pas avoir reçu de diagnostic de TSA dans les cinq années précédant la date d'entrée dans la cohorte.

6.2.2 Fin de suivi

Les individus étaient suivis jusqu'à un maximum de cinq ans à partir de la date d'entrée dans la cohorte, ou jusqu'au décès, la perte d'admissibilité au RPAM ou la fin de la période à l'étude (31 décembre 2010).

6.2.3 Mesure de l'exposition à la médication psychoactive

L'exposition à la médication psychoactive a été mesurée lors de l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte ainsi que dans les cinq années de suivi. La médication psychoactive était composée des classes suivantes (selon le *American Hospital Formulary System* - AHFS 2016): les anticonvulsivants, les antipsychotiques, les antidépresseurs, les anxiolytiques / hypnotiques et les médicaments pour le TDAH, (les stimulants et l'atomoxétine). Le tableau VI ci-dessous présente les médicaments présents dans chacune des classes de médication psychoactive.

L'exposition a été définie comme étant la dispensation d'au moins une classe de médicament psychoactif dans une année donnée. La molécule la plus couramment prescrite pour chaque classe de médicaments a été identifiée pour la période d'étude.

Tableau VI : Description des médicaments composant chacune des classes de médication psychoactive

Classe de médication psychoactive	Médicaments
Anticonvulsivants et stabilisateurs de l'humeur	carbamazépine, clobazam, clonazépam, divalproex sodique, éthosuximide, gabapentine, lacosamide, lamotrigine, lévétiracétam, lithium, magnésium (sulfate de), méphobarbital, oxcarbazépine, phénobarbital, phénobarbital sodique, phénytoïne, phénytoïne sodique, phénytoïne sodique/ phénobarbital, prégabaline, primidone, topiramate, valproate sodique, valproïque (acide), vigabatrin
Antipsychotiques	Première génération: chlorpromazine (chlorhydrate de), fluphénazine (chlorhydrate de), halopéridol, halopéridol (décanoate d'), loxapine (succinate de), perphénazine, pimozide, prochlorpérazine, prochlorpérazine (maléate de), thioridazine (chlorhydrate de), trifluopérazine (chlorhydrate de) Seconde génération: aripiprazole, clozapine, olanzapine, quétiapine (fumarate de), rispéridone, risperidone (tartrate de), ziprasidone
Antidépresseurs	amitriptyline (chlorhydrate d'), amoxapine, bupropion (chlorhydrate de), bupropion, citalopram (bromhydrate de), clomipramine (chlorhydrate de), désipramine (chlorhydrate de), desvenlafaxine (desvenlafaxine succinate), doxépine (chlorhydrate de), du loxétine, escitalopram oxalate, fluoxétine (chlorhydrate de), fluvoxamine (maléate de), imipramine (chlorhydrate d'), maprotiline (chlorhydrate de), mirtazapine, néfazodone (chlorhydrate de), nortriptyline (chlorhydrate de), paroxétine (chlorhydrate de), phénelzine (sulfate de), protriptyline (chlorhydrate de), sertraline (chlorhydrate de), tranylcypromine (sulfate de), trazodone (chlorhydrate de), trimipramine, venlafaxine (chlorhydrate de)
Anxiolytiques / hypnotiques	alprazolam, amobarbital, amobarbital sodique, bromazépam, buspiron (chlorhydrate de), butabarbital, butabarbital sodique, chloral (hydrate de), chlordiazépoxide (chlorhydrate de), clonazépate dipotassique, diazépam, flurazépam (chlorhydrate de), hydroxyzine (chlorhydrate d'), lorazépam, méthotriméprazine, midazolam, nitrazépam, oxazépam, pentobarbital sodique, prométhazine, prométhazine (chlorhydrate de), sécobarbital sodique, témazépam, triazolam
Médicaments pour le TDAH	amphétamine (aspartate de)/ amphétamine (sulfate de)/ dextroamphétamine (saccharate de)/ dextroamphétamine (sulfate de), amphétamine (sels mixtes d'), amphétamine (sulfate d'), atomoxétine (chlorhydrate d'), clonidine (chlorhydrate de), dexamphétamine (sulfate de), lisdexamfetamine (dimesylate de), méthylphénidate (chlorhydrate de)

La polypharmacie avec les classes de médicaments psychoactifs a également été évaluée. Les individus ayant reçu 2 classes ou plus de médicaments psychoactifs de façon concomitante durant une période minimale de 90 jours dans une année donnée ont été identifiés. La période minimale de 90 jours de concomitance a été choisie car elle est considérée comme étant conservatrice (432). Des analyses de sensibilité ont été faites avec des périodes minimales de 30 et 60 jours de concomitance. Un écart maximal de 15 jours était permis entre le dernier jour d'une dispensation et la date de la dispensation suivante (ou écart maximal de 7 jours pour les dispensations ayant une durée inférieure à 30 jours) afin de tenir compte d'une adhésion imparfaite ainsi que des séjours hospitaliers de courte durée. La figure

2 illustre par différents exemples la façon dont la polypharmacie a été mesurée selon notre définition.

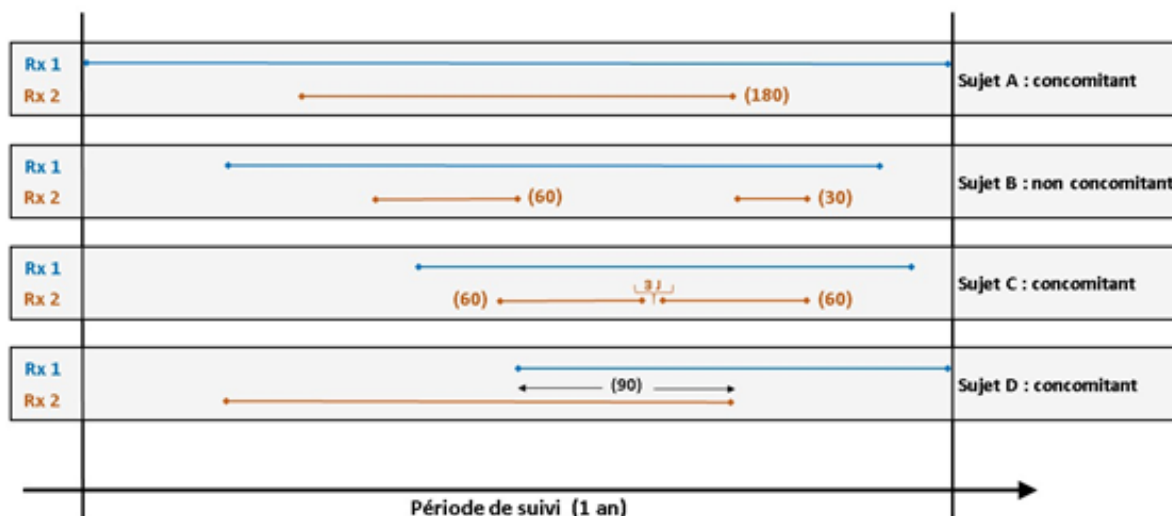


Figure 2: Exemples d'usage concomitant pour l'évaluation de la polypharmacie.

6.2.4 Facteurs associés à l'utilisation de médication psychoactive dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte

Les facteurs suivants, mesurés à la date d'entrée dans la cohorte ou dans l'année précédente, ont été évalués afin de mesurer leur association avec l'exposition à la médication psychoactive dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte : sexe, visite à un médecin spécialiste, hospitalisation, diagnostic de schizophrénie (CIM-9 :295), trouble de l'humeur (CIM-9 :296, 311), trouble anxieux (CIM-9 :300), trouble du comportement (CIM-9 :312-313), TDAH (CIM-9 :314), retard dans le développement (CIM-9 :315), retard intellectuel (CIM-9 :317-319) et épilepsie (CIM-9 :345). Le choix de ces variables est basé sur celles communément utilisées dans différentes études publiées portant sur l'utilisation de médication psychoactive chez les jeunes autistes (8, 433, 434) et qui sont aussi disponibles dans les bases de données de la RAMQ.

6.2.5 Analyses statistiques

Des analyses descriptives ont été faites sur l'ensemble de la cohorte et en stratifiant selon l'utilisation de la médication psychoactive dans l'année antérieure ainsi qu'en fonction de groupes d'âge (1–5, 6–12, 13–17, et 18–25 ans). Les caractéristiques des individus exposés aux médicaments psychoactifs ont été comparées à celles des non exposés à l'aide d'un test du khi-deux de Pearson pour les variables catégorielles (ou test exact de Fisher s'il y avait un nombre trop faible d'observations), et d'un test de Student dans le cas de deux échantillons indépendants (si distribution normale) ou d'un test de Wilcoxon Mann-Whitney (si distribution non normale) pour les variables continues.

Une régression logistique multivariée a été employée pour mesurer l'association entre les facteurs et l'utilisation de médicaments psychoactifs dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte.

Les proportions annuelles d'utilisateurs de médication psychoactive allant de l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte jusqu'à la 5^e année de suivi ont été comparées à l'aide d'un modèle de régression GEE (*Generalized Estimating Equation*) afin de détecter s'il y a des tendances statistiquement significatives à travers le temps, et ce, en fonction des groupes d'âge, du sexe et de l'année calendrier du diagnostic de TSA.

Un modèle de régression GEE a été utilisé afin de mesurer les tendances dans le temps de la polypharmacie psychoactive en fonction des groupes d'âge, du sexe et de l'année calendrier du diagnostic de TSA.

Une valeur-p inférieure à 5 % était considérée comme statistiquement significative. Les analyses ont été réalisées à l'aide du progiciel SAS (*Statistical Analysis System*) (version 9.4 : SAS Institute, Cary, North Carolina).

6.3 Méthodologie du second axe de recherche

6.3.1 Définition de la cohorte

La cohorte utilisée pour le second axe de recherche est le sous-groupe d'individus couverts par le RPAM de façon continue pendant la période de suivi, à savoir les individus ayant reçu au moins deux diagnostics de TSA, âgés de moins de 26 ans, assurés par le régime

général d'assurance médicaments de la RAMQ sans interruption durant l'année précédant et 5 années suivant l'entrée dans la cohorte, et n'ayant reçu aucun diagnostic de TSA dans les cinq années précédant la date d'entrée dans la cohorte.

6.3.2 Fin de suivi

Les individus étaient tous suivis pour cinq ans à partir de la date d'entrée dans la cohorte.

6.3.3 Utilisation de la médication psychoactive avant l'entrée dans la cohorte

L'utilisation de médication psychoactive est fréquente dans l'année précédant la date d'un premier diagnostic de TSA (435), ce qui pourrait représenter un marqueur de sévérité pouvant influencer le recours aux soins et le coût. Les individus ayant reçu au moins une dispensation de médication psychoactive dans l'année précédant la date d'entrée dans la cohorte ont donc été identifiés. La médication psychoactive était composée des classes suivantes (selon le *American Hospital Formulary System* - AHFS 2016) : les anticonvulsivants, les antipsychotiques, les antidépresseurs, les anxiolytiques / hypnotiques et les médicaments pour le TDAH, (les stimulants et l'atomoxétine) (voir tableau VI).

6.3.4 Définition des issues

Les issues d'intérêt étaient l'utilisation de soins de santé psychiatriques et les coûts y étant reliés pour chacune des cinq années suivant la date d'entrée dans la cohorte. Les soins de santé psychiatriques et coûts incluaient les hospitalisations psychiatriques (diagnostic principal relié à la psychiatrie; ICD-10 F20-48; F50-98; G40-47), les visites médicales ambulatoires avec un code de diagnostic reliés à la psychiatrie et remboursés à l'acte (omnipraticien et spécialiste, incluant les visites à l'urgence; ICD-9 290-319; 345), et l'utilisation de médication psychoactive. Les troubles psychiatriques incluaient la schizophrénie (CIM-9 :295), le trouble de l'humeur (CIM-9 :296, 311), le trouble anxieux (CIM-9 :300), le trouble du comportement (CIM-9 :312-313), le trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (CIM-9 :314), le retard dans le développement (CIM-9 :315), le retard intellectuel (CIM-9 :317-319) et l'épilepsie (CIM-9 :345). Les soins de santé psychiatriques et coûts ont été mesurés globalement ainsi que pour chacune des classes spécifiques de médication psychoactive.

Les analyses de coûts ont été menées du point de vue du système de soins de santé du Québec. Les coûts des visites pour soins psychiatriques et des médicaments psychoactifs ont été calculés à partir du montant payé pour chaque réclamation à la RAMQ. Les coûts des médicaments d'ordonnance incluaient le remboursement du coût pour les médicaments couverts par le RPAM et les honoraires des pharmaciens. La franchise et coassurance payées par les usagers n'étaient pas incluses. En ce qui concerne les hospitalisations psychiatriques, les coûts ont été estimés en multipliant le per diem moyen journalier d'une hospitalisation pédiatrique par le nombre de jours total de la durée de l'hospitalisation puisque les coûts réels associés aux hospitalisations identifiées n'étaient pas disponibles dans le cadre des données faisant partie de cette étude. Ainsi, les coûts moyens d'hospitalisation pédiatrique ont été obtenus à partir de publications officielles et des états financiers annuels du ministère de la Santé et des Services Sociaux (436). Toutes les valeurs en dollars ont été ramenées en dollars canadiens de 2016 (CAD) au moyen de la composante soins de santé de l'Indice des prix à la consommation. (437).

6.3.5 Prédicteurs de l'usage des soins de santé psychiatriques et des coûts

Les variables suivantes, mesurées à la date d'entrée dans la cohorte ou dans l'année précédente, ont été évaluées afin de mesurer leur association avec l'utilisation des soins de santé psychiatriques ainsi que les coûts: groupe d'âge (1–5, 6–12, 13–17, et 18–25 ans), sexe, milieu de vie (rural/urbain), assistance-emploi, usage (oui/non) de médicaments psychoactifs dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte, et diagnostic(oui/non) de trouble psychiatrique dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte. La définition du milieu de vie était la suivante: si le 2e caractère du code postal est un zéro, l'individu est considéré comme vivant en milieu rural. Si le 2e caractère du code postal est un chiffre allant de 1 à 9, l'individu est considéré comme vivant en milieu urbain. Le choix de ces variables est basé sur celles utilisées dans différentes études publiées portant sur l'utilisation de médication psychoactive, soins de santé et / ou coûts associés chez les jeunes autistes (379, 398, 433, 435) et qui sont aussi disponibles dans les bases de données de la RAMQ.

6.3.6 Analyses statistiques

Des analyses descriptives ont été faites sur l'ensemble de la cohorte et en stratifiant par groupe d'âge et selon l'utilisation de la médication psychoactive dans l'année antérieure. Les caractéristiques des individus ainsi stratifiés à l'entrée dans la cohorte ont été comparées à l'aide d'un test du khi-deux de Pearson pour les variables catégorielles (ou test exact de Fisher s'il y avait un nombre trop faible d'observations), et d'un test de Student dans le cas de deux échantillons indépendants (si distribution normale) ou d'un test de Wilcoxon Mann-Whitney (si distribution non normale) pour les variables continues.

Les soins de santé psychiatriques (hospitalisations, visites ambulatoires, médicaments psychoactifs) ainsi que les coûts y étant reliés ont été comparés entre la première et la dernière année de suivi sur l'ensemble de la cohorte à l'aide d'une analyse bootstrap tenant compte de l'asymétrie des distributions.

Des régressions logistiques multivariées ont été employées afin d'identifier les prédicteurs significatifs des hospitalisations psychiatriques, des visites ambulatoires psychiatriques ainsi que de l'utilisation de médication psychoactive.

Des modèles de régression logistique multivariée basés sur un modèle linéaire généralisé (*Generalized Linear Model*) avec une famille gamma et lien logarithmique ont été utilisés afin de déterminer les prédicteurs significatifs du coût total de soins de santé psychiatrique pour la première ainsi que la cinquième année de suivi.

Une valeur-p inférieure à 5% était considérée comme statistiquement significative. Les analyses ont été réalisées à l'aide du progiciel SAS (*Statistical Analysis System*) (version 9.4 : SAS Institute, Cary, North Carolina).

6.3.7 Analyses de sensibilité

Une analyse de sensibilité a été faite sur une cohorte incluant non seulement les individus couverts de façon continue pendant les 5 ans de suivi mais aussi ceux dont le suivi avait été interrompu en raison d'un décès, une perte d'admissibilité au RPAM ou la fin de la période d'étude (décembre 2010). Pour ces individus sans suivi continu les variables d'utilisation ou de coûts sont manquantes pour une certaine période. Or, les valeurs

manquantes réduisent la puissance des analyses et peuvent mener à des résultats biaisés (438). Elles ont donc été imputées. L'imputation multiple a été utilisée pour pallier les valeurs manquantes dans ce projet, ce qui a permis d'éviter la diminution de la taille de la cohorte au fur et à mesure des cinq années de suivi. Un total de 100 ensembles de données a été imputé (439). Les méthodes d'imputation par régression (normalité) et par score de propension (non normalité) ont été utilisées (440). L'ensemble de toutes les analyses de cette étude ont été refaites avec ces données.

6.4 Méthodologie du troisième axe de recherche

Dans ce troisième axe de recherche, le but était de déterminer les facteurs associés à la survenue de l'obésité dans une cohorte d'enfants et adolescents avec TSA. Les jeunes adultes ont été exclus de cet axe afin de pouvoir comparer nos résultats avec ceux des études observationnelles publiées. Un devis cas-témoins imbriqué dans une cohorte (TSA) a été utilisé, ce qui permettait l'appariement pour certains confondants ainsi que la possibilité de mesurer les facteurs associés à la survenue de l'obésité au moment de la survenue de cette issue. Ce type de devis permet d'éviter l'utilisation de multiples variables dépendantes du temps qui auraient été nécessaires dans le cas d'une analyse de régression de Cox (441).

6.4.1 Définition de la cohorte

La cohorte utilisée pour ce troisième axe de recherche était constituée de tous les individus (cas prévalents) ayant eu deux codes diagnostics (jours différents) de TSA entre le 1er janvier 1993 et le 31 mai 2011.

6.4.2 Fin du suivi

Les individus étaient suivis jusqu'au décès ou jusqu'à la fin de la période à l'étude (31 mai 2011).

6.4.3 Définition des cas et témoins

Parmi les individus de la cohorte TSA, les cas ont été définis comme étant ceux ayant eu un premier diagnostic d'obésité (ICD-9: 278.X) dans l'ensemble des données disponibles pour cette étude. La date de survenue du diagnostic d'obésité a été définie comme étant la date

index. Le diagnostic d'obésité pouvait être présent avant ou après la date du diagnostic de TSA. Nous avons confirmé qu'il s'agissait d'un premier diagnostic d'obésité par l'absence de ce diagnostic dans les cinq années précédant la date de cas. Puisque les facteurs de risque d'obésité sont différents chez les enfants par rapport aux adultes (442, 443), les cas devaient avoir moins de 18 ans à la date index. Ils devaient aussi être assurés par le RPAM pour les deux années précédant la date index, et ne devaient pas avoir reçu 14 jours ou plus de dispensation de corticostéroïdes par mois pour une période de deux mois consécutifs ou plus dans les deux années antérieures à la date index afin d'éviter ce facteur de risque associé au gain de poids (444). Pour chacun des cas, 10 témoins ont été appariés pour le sexe, l'âge (± 1 an) à la date index, et la durée de suivi. La méthode du « *Incidence Density Sampling* » (445) a été utilisée pour l'appariement. Les témoins sont échantillonnés à partir de la cohorte à risque (risk set : individus TSA qui ne sont pas encore obèses au jour de l'appariement). Un même individu peut être choisi comme témoin pour plus d'un cas, jusqu'au jour où cet individu devient lui-même un cas, ou jusqu'à la fin de son suivi s'il ne devient pas un cas. De façon similaire aux cas, les contrôles devaient avoir moins de 18 ans à la date index, devaient être assurés par le RPAM pour les deux années précédentes la date index, et ne devaient pas avoir reçu 14 jours ou plus de dispensation de corticostéroïdes par mois pour une période de deux mois consécutifs ou plus dans les deux années antérieures à la date index.

6.4.4 Mesure de l'exposition à la médication psychoactive

L'exposition à la médication psychoactive a été évaluée avant la date index. Les classes de médication psychoactive considérées sont les mêmes que celles présentées au tableau VI du premier axe de recherche, à savoir : anticonvulsivants, antipsychotiques (première et seconde génération), antidépresseurs, anxiolytiques / hypnotiques et médicaments pour le TDAH, (les stimulants et l'atomoxétine). L'exposition chez les cas et témoins a été évaluée pour chacune de ces classes de médicaments dans l'année précédant la date index. Tous les jours d'exposition dans l'année précédant la date index étaient comptabilisés et le total était divisé par 30 pour obtenir un nombre de périodes d'utilisation de 30 jours (446). Parmi les cas et témoins exposés dans l'année précédant la date index, une évaluation de leur exposition dans les années antérieures a été faite afin de mesurer l'exposition cumulative. La figure 3 illustre par différents exemples la façon dont l'exposition cumulative a été mesurée.

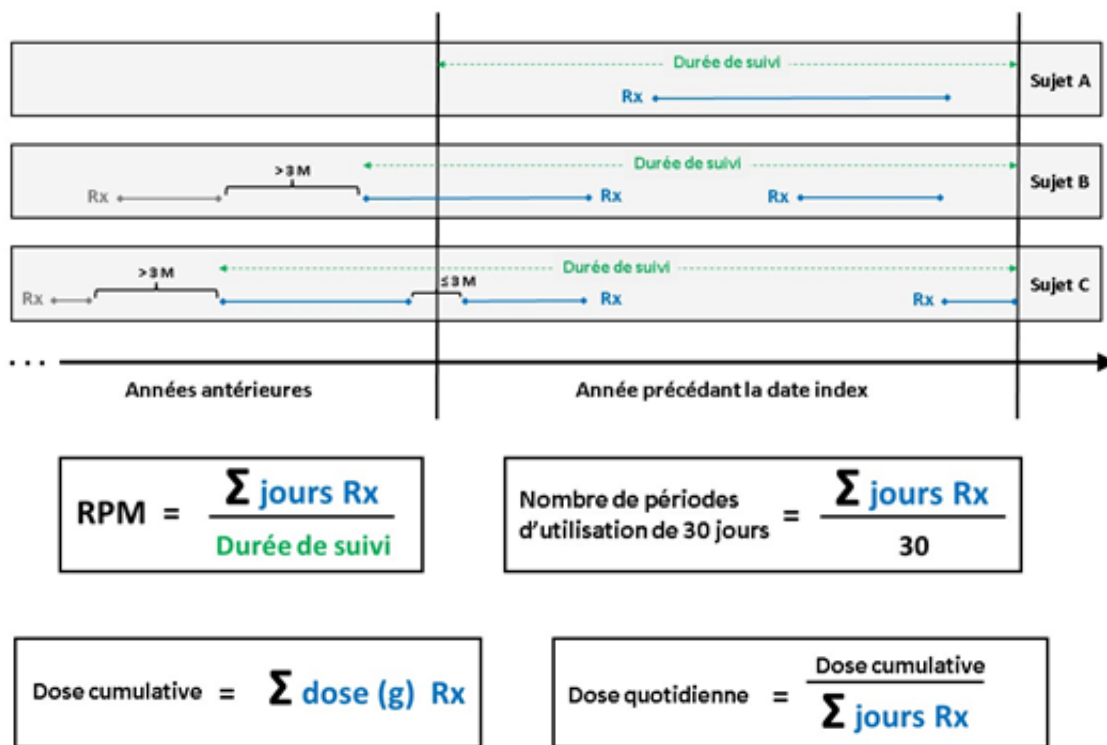


Figure 3: Exemples d'exposition cumulative.

Sujet A

$\sum \text{jours Rx} = 180$ jours

Durée de suivi = 365 jours (année précédant la date index)

$\text{RPM} = 180 / 365 = 49\%$

Nombre de périodes d'utilisation de 30 jours = $180 / 30 = 6$

Dose cumulative = 9 g (dose totale reçue durant les 180 jours d'exposition)

Dose quotidienne = $9 \text{ g} / 180 = 0,05 \text{ g} = 50 \text{ mg}$

Sujet B

$\sum \text{jours Rx} = 90 + 136 = 226$ jours

Durée de suivi = 410 jours (année précédant la date index + période antérieure applicable)

$\text{RPM} = 226 / 410 = 55,1\%$

Nombre de périodes d'utilisation de 30 jours = $226 / 30 = 7,5$

Dose cumulative = 24,9 g (dose totale reçue durant les 226 jours d'exposition)

Dose quotidienne = $24,9 \text{ g} / 226 = 0,11 \text{ g} = 110 \text{ mg}$

Sujet C

$\sum \text{jours Rx} = 45 + 73 + 118 = 236$ jours

Durée de suivi = 501 jours (année précédant la date index + période antérieure applicable)

$\text{RPM} = 236 / 501 = 47,1\%$

Nombre de périodes d'utilisation de 30 jours = $236 / 30 = 7,9$

Dose cumulative = 16,5 g (dose totale reçue durant les 236 jours d'exposition)

Dose quotidienne = $16,5 \text{ g} / 236 = 0,07 \text{ g} = 70 \text{ mg}$

Afin de s'assurer de mesurer une exposition continue, la période de suivi antérieure à l'année précédant la date index prenait fin lorsqu'un écart de 3 mois ou plus sans médication était observé. Une mesure de l'adhésion a été calculée par le biais du ratio de possession du médicament (RPM) (447). Le RPM était défini comme étant la somme de jours de médicaments dispensés divisé par la durée de suivi (jour) de la période de mesure de l'exposition.

Les types spécifiques d'antipsychotiques de seconde génération ayant été dispensés ont été évalués. L'exposition aux antipsychotiques de seconde génération a également été stratifiée selon la durée cumulative (non exposé, <12 mois, ≥12 mois), selon la dose quotidienne en équivalent de chlorpromazine (non exposé, <50 mg, 50-99 mg, ≥100 mg), et selon la dose cumulative en équivalent de chlorpromazine (non exposé, <50 g, 50-99 g, ≥100 g). Une dose quotidienne de 100 mg de chlorpromazine était considérée comme équivalente à 5 mg d'olanzapine, 75 mg de quétiapine et 2 mg de rispéridone (448). Enfin, l'utilisation concomitante d'antipsychotique de seconde génération avec les antidépresseurs, les anticonvulsivants et les médicaments pour le TDAH a été mesurée. De la même façon que dans l'axe 1, la concomitance était définie comme étant l'exposition simultanée à deux classes de médicaments pour une période minimale de 90 jours. Un écart maximal de 15 jours était permis entre le dernier jour d'une dispensation et la date de la dispensation suivante (ou écart maximal de 7 jours pour les dispensations ayant une durée inférieure à 30 jours) afin de tenir compte d'une adhésion imparfaite ainsi que des séjours hospitaliers de courte durée. La période minimale de 90 jours de concomitance a été choisie car elle est considérée comme étant stricte (432). Une analyse de sensibilité a été faite avec une période minimale de 60 jours de concomitance.

6.4.5 Facteurs associés à la survenue de l'obésité

Les facteurs associés à la survenue de l'obésité incluaient les mesures de l'exposition aux différentes classes de médicaments psychoactifs décrites dans la section 6.4.4 ci-haut ainsi que les variables suivantes: milieu de vie (rural/urbain) à la date index, assistance-emploi à la date index, ainsi que les diagnostics suivants ayant été faits dans l'année précédant la date index: schizophrénie, trouble de l'humeur, trouble anxieux, trouble du comportement, TDAH, retard dans le développement, retard intellectuel et épilepsie. Le choix de ces variables est

basé sur celles communément utilisées dans différentes études publiées portant sur le développement de l'obésité chez les jeunes autistes (203, 204, 213) et qui sont aussi disponibles dans les bases de données de la RAMQ.

6.4.6 Analyses statistiques

Des régressions logistiques conditionnelles univariées et multivariées ont été employées afin d'identifier les facteurs (décrits à la section 6.4.5 ci-haut) significatifs associés à la survenue de l'obésité. Les analyses de régressions ont également été produites en stratifiant selon différentes mesures de temps d'exposition aux antipsychotiques de seconde génération (non exposé, <12 mois, ≥12 mois), différentes doses quotidiennes en équivalent de chlorpromazine (non exposé, <50 mg, 50-99 mg, ≥100 mg), et différentes doses cumulatives en équivalent de chlorpromazine (non exposé, <50 g, 50-99 g, ≥100 g).

Une valeur-p inférieure à 5% était considérée comme statistiquement significative. Les analyses ont été réalisées à l'aide du progiciel SAS (*Statistical Analysis System*) (version 9.4 : SAS Institute, Cary, North Carolina).

Chapitre VII : Résultats - Manuscrits

En vue de l'obtention du doctorat, trois articles ont été rédigés, soit un article par axe de recherche.

Axe 1 :

Croteau C, Mottron L, Presse N, Tarride J-E, Dorais M, Perreault S. Increase in psychoactive drug prescriptions in the years following autism spectrum disorder diagnosis: a population-based cohort study. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*. 2017;24(3):19-32.

Publié le 18 août 2017

Axe 2 :

Croteau C, Mottron L, Dorais M, Tarride J-E, Perreault S. Use, costs, and predictors of psychiatric services following an autism spectrum diagnosis: population-based cohort study.

Manuscrit soumis au journal *Autism: Journal of Research and Practice* le 11 février 2018

Axe 3 :

Croteau C, Ben Amor L, Ilies D, Mottron L, Tarride JE, Dorais M, Perreault S. Impact of psychoactive drug use on developing obesity among children and adolescents with autism spectrum diagnosis: a nested case-control study.

Manuscrit accepté pour publication au journal *Childhood Obesity* le 29 novembre 2018

Les figures, tableaux et les références citées dans les articles se retrouvent à la fin de chaque article. De plus, certains résultats supplémentaires non soumis pour publication mais ayant été produits dans le cadre de ce programme de recherche sont aussi présentés dans la section **Analyses additionnelles**.

7.1 Increase in psychoactive drug prescriptions in the years following autism spectrum diagnosis: a population-based cohort study

Caroline Croteau¹; Laurent Motttron²; Nancy Presse¹; Jean-Eric Tarride³; Marc Dorais ⁴; Sylvie Perreault¹

1 Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

2 Rivière des Prairies Hospital, Montreal, Quebec, Canada

3 McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

4 StatSciences Inc., ND Ile-Perrot, Quebec, Canada

Correspondance :

Sylvie Perreault, BPharm, PhD,

Faculty of Pharmacy,

Sanofi Canada endowment Research Chair in Optimal Drug Use,

University of Montreal

PO Box 6128, Centre-Ville Station, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

Tel: (514) 343-6111 ext. 1-3149

Fax: (514) 343-6120

E-mail: sylvie.perreault@umontreal.ca

Abstract

Background : Psychoactive medications are commonly prescribed to autistic individuals, but little is known about how their use changes after diagnosis.

Objectives : This study describes the use of psychoactive drugs in children and young adults newly diagnosed with autism spectrum, between the year before and up to 5 years after diagnosis.

Methods : Multivariable logistic regression was used to examine the relationship between the use of psychoactive drugs before the first diagnosis of autism spectrum condition (from 1998 to 2010), and the clinical and demographic characteristics, identified from public health care databases in Quebec. The types of drugs prescribed and psychoactive polypharmacy were evaluated over 5 years of follow-up. Generalized estimating equations (GEE) were used to examine the association of age and time with the use of psychoactive drugs.

Results : In our cohort of 2,989 individuals, diagnosis of another psychiatric disorder before autism spectrum strongly predicted psychoactive drug use. We observed that the proportion of users of psychoactive drugs increased from 35.6% the year before, to 53.2% 5 years after the autism spectrum diagnosis. Psychoactive polypharmacy (≥ 2 psychoactive drug classes) also increased from 9% to 22% in that time. Age and time since diagnosis strongly associated with the types and combinations of psychoactive drugs prescribed.

Conclusion : Psychoactive drug use and polypharmacy increases substantially over time after autism spectrum disorder diagnosis in children.

Key Words : autism spectrum disorder, psychoactive drugs, medication use, polypharmacy

Introduction

Autism is a lifelong developmental condition defined by qualitative and quantitative alterations in social communication and interaction, and by restricted and repetitive behaviour, interests or activities. It is identified as ‘‘Autism spectrum disorder’’ (‘‘ASD’’) in the DSM-5.¹ Autism is increasingly recognized as a public health issue. The prevalence of the autism spectrum is increasing and was most recently estimated at between 1 and 2% of children.² This rising trend could be in part due to evolving diagnostic criteria, combined with increased medical and public awareness of the disorder.^{3,4} Autistic individuals frequently suffer from comorbid psychological disorders further impairing psychosocial functioning.⁵ Autism has no cure. Current interventions mostly focus on improving adaptive abilities by a combination of behavioural, educational, medical, and allied health therapies.^{6,7}

Support for the use of pharmacologic interventions in the autism spectrum is growing.^{8,9} Although medication can be useful for addressing challenging behaviours sometimes associated with the autism spectrum,^{5,9} it is unclear whether psychoactive drugs are useful to manage the core features of the disorder⁷ or to improve quality of life.¹⁰ Supporting evidence is also lacking for treatment of psychiatric comorbidity in the autism spectrum.¹¹ Nonetheless, autistic individuals commonly receive psychoactive drugs, often in combination, including antipsychotics, antidepressants, psychostimulants, anticonvulsants, mood stabilizers, anxiolytics and sedatives.¹² Although not indicated as per the Canadian product label, only 2 medications, risperidone and aripiprazole, are approved by the FDA for the treatment of aggression and irritability.^{6,9} Moreover, little is known about the safety and efficacy of psychotropic polypharmacy.¹³ A concern regarding psychotropic drug use in the autism spectrum is that it increases with age. Data from Medicaid and commercial health plans reported that 40–71% of autistic children and adolescents use psychotropic medication.^{14–18} Parent surveys from registries^{19,20} report use of psychotropic medications slightly lower (27–35%). Rates of drug use^{14–16,18–20} and polypharmacy^{14,15,18,19} increase with age, with 5% of autistic children receiving more psychotropic medication per year of age.¹⁶ An increase in psychotropic drug use with age, from 70–81% over 4.5 years, was also reported for 286 autistic adolescents and youth.²¹

Another preoccupying factor is that rates of psychoactive drug use also vary greatly depending on country of origin. Studies from Western Europe suggest more conservative prescription practices. In a UK study based on The Health Improvement Network (THIN), only 29% of autistic individuals were prescribed psychotropic drugs.²² A German study of autistic individuals using national health insurance data found that 33% used psychopharmacological treatments.²³ These varied rates raise questions about potential under- or over-prescription of psychoactive drugs in the autism spectrum.

Although studied in the United States and Europe, data on the use of psychoactive drugs in Canada is limited. In Quebec, 14.3% of families with young autistic children and over 50% of autistic adolescents file claims with the public drug insurance plan.²⁴ So far, studies documenting drug prescription practices in the autism spectrum are mostly cross-sectional and based on prevalent cases. Studies examining the use of psychoactive drugs over time among newly diagnosed individuals, also referred to as incident cases, may improve our understanding of current prescription practices for children at various developmental stages.

Here, we used a population-based cohort design to study psychotropic drug-prescribing patterns after “ASD” diagnosis, in a longitudinal fashion. Variations in the use and combinations of psychoactive drugs were evaluated from the year before and up to 5 years after diagnosis, while accounting for age at diagnosis.

Methods

Data sources and study sample

Data were obtained from the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ), which administers public health services for all residents of Quebec, Canada. Demographic data on RAMQ beneficiaries include age, sex, demographic region and date of death. The RAMQ databases document claims for medical services (outpatient, inpatient and emergency room visits), pharmaceutical services, and ICD-9 (International Classification of Diseases: 9th revision) diagnostic and procedure codes.^{25–27} The data provided by RAMQ for this study spans from January 1993 to December 2010.

Autistic individuals were identified from the medical services database by an algorithm requiring ≥ 2 diagnostic codes for “ASD,” defined as ICD-9 code 299.X (excluding 299.2), recorded in the 12 years between January 1998 and December 2010 (Figure 1). We included diagnostic codes repeated at least twice to reduce the risk of misclassification.^{18,28} The cohort entry date was defined as the date of the first recorded “ASD” diagnostic code. Prevalent cases (individuals diagnosed in the 5 years before cohort entry) and those aged ≥ 26 years at cohort entry were excluded to ensure the study sample only contained incident cases involving children and youth. Individuals not covered by the RAMQ drug insurance plan for the entire year preceding cohort entry were also excluded. Individuals were followed for 5 years after cohort entry, or until death, disenrollment of the RAMQ drug plan, or end of the study period (December 2010).

Psychoactive medication use

We further identified individuals receiving at least one psychoactive drug within the year preceding and the 5 years following cohort entry. Use of psychoactive drugs was defined as ≥ 1 psychoactive drug claim in a given year. We determined the psychoactive drug class for the year preceding and the 5 years following cohort entry. Drug classes were categorized according to the American Hospital Formulary System²⁹ and included anticonvulsants, antipsychotics, antidepressants, anxiolytics and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) drugs (stimulants and atomoxetine). The most commonly prescribed molecule for each drug class was identified for the study period.

Demographic and clinical characteristics

We recorded gender, age at diagnosis, demographic region, the number of visits to a general practitioner or specialist (pediatrician, neurologist, psychiatrist), number of hospitalizations during the year before cohort entry and length of hospital stay. We also documented the types of non-autistic neuropsychiatric disorders diagnosed within the year preceding cohort entry (ICD-9 295-298; 300-319; 345). These disorders included schizophrenia (ICD-9 295), mood disorders (ICD-9 296; 311), anxiety disorders (ICD-9 300), conduct disorders (ICD-9 312-313), ADHD (ICD-9 314), delays in development (ICD-9 315), intellectual disability (ICD-9 317-319) and epilepsy (ICD-9 345). The characteristics were presented for the entire cohort

and stratified by the use / no use of psychoactive drugs within the year preceding the cohort entry. This stratification was employed to separate individuals with a more severe health condition (users of psychoactive drugs) from the others (non-users).

Data analysis

We stratified the entire cohort by psychoactive drug users and non-users and age subgroup (1–5, 6–12, 13–17, and 18–25 years old). Values are presented as percentage, mean \pm standard deviation (SD) or median with first quartile (Q1) and third quartile (Q3). Comparisons of demographic and clinical characteristics between users and non-users of psychoactive drugs within the year before cohort entry were done using the Pearson Chi-Square test (or Fisher Exact test if small number of observations) for categorical variables and t-test (or Wilcoxon Mann-Whitney test if non-normal distribution) for continuous variables. A multivariable logistic regression analysis was performed to identify determinants associated with psychoactive drug use in the year preceding “ASD” diagnosis for the entire cohort. Determinants included gender, calendar year, demographic region of diagnosis, other neurologic and psychiatric conditions, epilepsy, consultation with a medical specialist and hospitalization the year before diagnosis.

Psychoactive polypharmacy was evaluated by calculating the proportion of children who received at least 2 concomitant classes of psychoactive drugs during a minimal period of 90 days for the year prior the cohort entry and over the 5 years of follow-up. The 90-day overlap period was retained since the most stringent definition.³⁰ Sensitivity analyses were done using minimal concomitant periods of 30 and 60 days. Moreover, the analysis with a minimal period of 90 days was replicated for each age group. A gap of 15 days was permitted between the last day of medication supply and the next fill date (gap of 7 days for the minimal period of 30 days) to account for imperfect adherence and short inpatient stays. The most common combinations of drug classes in each age group were identified. Trends over time and age group were assessed by a generalized estimating equation (GEE), accounting for gender and calendar year of autism spectrum diagnosis.

Proportions of individuals using psychoactive drugs in the year before the cohort entry and for each of the 5 years following were evaluated overall and for each drug class, according to the age group. Trends over time and age group were assessed by a GEE, accounting for gender and calendar year of ‘‘ASD’’ diagnosis. P-values less than 0.05 were considered statistically significant. Analyses were performed using the Statistical Analysis System Software (version 9.4; SAS Institute, Cary, North Carolina). The study was approved by the Research and Ethics Committee of the University of Montreal.

Results

Demographic and clinical characteristics

We identified 2,989 incident cases of ‘‘ASD’’, among which 1,069 were psychoactive drug users (Figure 1). The median time between the first and second diagnosis needed to be included in the cohort was 3.3 months (Q1:0.7, Q3:11.9). Table 1 presents the demographic and clinical characteristics according to the age group and use/non-use of psychoactive drugs. Overall, the median age at first diagnosis was 6 years (Q1:3, Q3:12), 80.2% were males, and 80.6% had consulted a medical specialist in the year before diagnosis. Psychoactive drug users were twice as likely to visit specialists as non-users. Hospitalizations were rare and of short duration, although adolescents and young adults were hospitalized for longer periods than children. Among the 2,989 ‘‘ASD’’ cases, 56.1% of children had been diagnosed with another neuropsychiatric disorder in the year before the cohort entry. Psychoactive drug users consistently presented more neuropsychiatric disorders than non-users. The most frequent disorders were developmental delay for the 1 to 5-year-olds, ADHD for the 6 to 12-year-olds, and anxiety disorders for the adolescents and young adults. Epilepsy and intellectual disability were noticeably more frequent in the older group, especially in psychoactive drug users.

Predictors of psychoactive medication use before the cohort entry

Analyses concerning the determinants of use of psychoactive drugs in the year prior to cohort entry are presented in Table 2. All neuropsychiatric disorders evaluated, with the exception of delays in development, were associated with a greater probability to receive psychoactive medication. Although not statistically significant, visits to a specialist and

hospitalization before cohort entry presented the same trend. Predictors by age group were also explored. However, the limited number of observations for each age category introduced some instability in the logistic regression model (data not shown).

Psychoactive medication use over time

The proportion of psychoactive drug use increased from the year prior to cohort entry (35.6%) to the 5th year of follow-up (53.2%) (Table 3). In the year prior to cohort entry, medication use was below 7% in the 1–5 age group for every psychoactive drug class, but at the 5th year of follow-up antipsychotics and ADHD medication use reached 17.5% and 21.8%, respectively. In the 6–12 age group, antipsychotics and ADHD medication use were more common in the year prior, ADHD drugs use remained stable during follow-up, whereas antipsychotic use increased to almost one-third of individuals at the 5th year. Among the 13–17, the use of the various drug classes was common at the year prior, with several classes increasing substantially during follow-up. With the exception of ADHD medications, all drug classes were frequently prescribed in the 18–25 group in the year prior and were maintained in the following years. Proportions of ADHD drug use increased in the 1–5 group during the 5 years following cohort entry, were highest in the 6–12, but decreased in the older age groups. Anxiolytic use remained relatively stable in all age groups, whereas proportions use of antipsychotics, anticonvulsants and antidepressants steadily increased across all age groups. Time (from the year prior to the 5th year of follow-up) and age group were significantly associated with the use of the different psychoactive classes ($p < 0.05$), even after adjusting for potential calendar year trends; however, time did not significantly influence prescriptions of anxiolytic medication ($p = 0.31$). Results remained consistent when medication class trends were stratified by gender (data not shown). Use of ADHD drugs was higher in males ($p < 0.0001$). Gender also impacted the use of anticonvulsants and anxiolytics.

Methylphenidate was the most prescribed ADHD drug (79.7%). Atypical antipsychotics were the most frequently prescribed antipsychotic (~85% of prescriptions), with risperidone being the most common (43.5%). Valproic acid was the most common anticonvulsant prescribed (36.6%). The most frequently used antidepressants were selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs; ~50% of prescriptions), with citalopram (18.2%) being the most common. Lorazepam (38.3%) was the most commonly prescribed anxiolytic.

Polypharmacy

Polypharmacy, defined as the concomitant use of 2 different drug classes for an overlapping period of 90 days, increased during the study follow-up period from 9% to 22% ($p < 0.0001$; Figure 2a). Sensitivity analyses using periods of 30 and 60 days presents similar trends. Psychoactive polypharmacy increased steadily throughout follow-up in children (age groups: 1–5 and 6–12) but seemed to stabilize after 3 years in adolescents (13–17) and young adults (18–25) (Figure 2b). Age and time but not gender significantly affected polypharmacy ($p < 0.0001$). In the 2 youngest groups (1–5 and 6–12), the use of an antipsychotic and ADHD drugs was the most common combination during follow up. In the 13–17 group, the most common combination was an antipsychotic and anticonvulsant drug in the first years following diagnosis, replaced with an antipsychotic and antidepressant over time. In young adults (18–25), the most common drug combination was antipsychotics and anticonvulsants throughout follow-up, closely followed by the antipsychotic and antidepressant combination.

Discussion

This cohort study examined changes in the use of psychoactive drugs over time in newly diagnosed cases of “ASD” as provided by Quebec Healthcare database. Overall, 35.8% of our cohort had already received at least one psychoactive drug in the year preceding diagnosis. The use of psychoactive drugs increased to 53.2% after 5 years with an individual’s age and time since diagnosis strongly influencing the type and combinations of drugs prescribed. This increase in prescriptions was especially noticeable in children.

Psychoactive drug use in autistic children has been mostly investigated by cross-sectional studies examining prevalent cases in a particular time period. Here, we followed a cohort of incident cases for up to 5 years and found that several medications are increasingly prescribed from the time of diagnosis, as children grow up. We also report that many children already receive psychoactive drugs before they are diagnosed as “ASD,” especially those diagnosed at a later age. Neurodevelopmental disorders in the year before cohort entry strongly predicted future psychoactive drug use, which aligns with findings from other studies of clinical predictors of psychotropic medication use in autism.^{14,18,19,31} Such disorders may

reflect a previous misdiagnosis, a delay in obtaining a formal autism diagnosis or diagnostic substitution.³²

Prescriptions of anticonvulsants, antidepressants and antipsychotics increased in the 5 years following cohort entry and in the years following diagnosis in each group. Previous studies show that age is positively correlated with medication use.^{21,33} Behavioural problems associated with autism may evolve with age,^{34,35} influencing the medications that are prescribed at various ages.²¹ In our study, the most commonly prescribed drug class varied by age group, which supports this conclusion. This may also suggest that physicians are increasingly willing to prescribe particular classes of psychoactive drugs as patients age. The large increase in prescriptions of anticonvulsants in adolescents and young adults during follow-up may reflect efforts to address challenging behaviours in these age groups, despite the absence of seizures. Most autistic adults have no access to specialist services, which may explain their high rate of medication.³⁶ Difficulties in accessing adequate alternative treatments and services may be contributing to the increasing reliance on psychoactive medications as autistic children grow older.^{21,36}

Polypharmacy was common in the years following diagnosis, with the most common combinations of drug classes varying by age group. The positive correlation between polypharmacy and age is consistent with previous studies.^{14,15,18,19,21} Prescriptions in more than one drug class concomitantly increased in each age group in follow-up. This is worrisome because the risks of side effects increase if drugs are used concomitantly due to potential drug–drug interactions, additive adverse drug reactions, and ‘medication cascade effects’ (drugs used to treat the adverse effects of other drugs).¹³ Guidelines like those developed in the UK and the U.S. currently suggest a pathway for particular pharmacological treatments in the autism spectrum.^{5,37–39} However, recommendations regarding the monitoring patients treated with atypical antipsychotics vary⁴⁰ and guidelines regarding the treatment of associated co-morbidities are greatly needed.¹¹ Different countries report wide variations in psychopharmacological prescription patterns.²⁰ Contributing factors may include variations in clinical guidelines,²⁰ differential access to specialty health care,⁴¹ and/or cultural beliefs.⁴² Although direct comparison is limited due to the difference in methodology, in our study of incident cases, percentages of psychoactive medication use throughout follow-up (35.6–

53.2%) is consistent with those reported in published North American studies based on prevalent cases, (40–71%).^{14–18}

Many questions remain concerning the effects of long-term psychoactive drug use on overall health, especially in children. Antipsychotics are especially concerning. Sedation and metabolic abnormalities including weight gain, diabetes, and cardiovascular effects are clinically relevant adverse effects in youth using atypical antipsychotics.⁴³ Use of these drugs should be limited to individuals with severe impairment or risk of injury.^{5,7} The high rate of antipsychotic prescriptions, especially risperidone, recorded in this study, suggests that this may not be the case.

Other psychoactive drug classes were also frequently prescribed. Most ADHD medications have not been studied in sufficient depth in autistic individuals, who incidentally may be more sensitive than non-autistic individuals to the side effects of these drugs.³⁷ Regarding antidepressants, the Cochrane collaboration found no evidence of benefit in an updated systematic review, but some evidence of harm regarding treatment of repetitive behaviours with SSRIs in autistic individuals.⁴⁴ Furthermore, a systematic review and meta-analysis study assessing the use of anticonvulsant medications for the treatment of behavioural symptoms in autism found no significant difference between medication and placebo.⁴⁵

This study provides important data about the prescription of psychoactive medications for a large number of autistic individuals over many years of follow-up, enabling a longitudinal analysis of newly diagnosed cases. Compared to methods such as interviews or questionnaires, using computerized administrative databases in such research avoids recall bias, and allows capturing of drug history, medical services and the natural evolution of the disease over a long period. Nonetheless, our population-based study has some limitations inherent to the analysis of administrative databases. First, the diagnoses of “ASD” in the RAMQ database was not cross-validated and cannot identify all cases. The sampling methodology used for this study did not allow for prevalence calculations. A published study using 2010 data from the RAMQ based on ICD-9 code 299.X has reported the prevalence of “ASD” to be 0.64% in children 2 to 12 years of age and 0.60% in adolescents.⁴⁶ The requirement of 2 or more diagnostic codes in our study would limit the potential for misclassification²⁸ which is however still possible. Additionally, timing of 1st “ASD”

diagnosis by a physician could be different from when this was documented in the RAMQ database, which could impact the identification of incident cases. Interestingly, the exclusion criteria used in this study yielded a young cohort of ‘‘ASD’’ cases with a median age at first diagnosis of 6 years, which compares favourably with a published Medicaid study evaluating age of first diagnosis (64.9 months).⁴⁷ Furthermore, the codes used for the identification of other neuropsychiatric disorders in the year preceding the index date have also not been cross-validated. However, the classes of medications used during this same time period are in alignment with these diagnoses. Second, information regarding the entire 5 years of follow-up was available for only some individuals. Therefore, our results may not reflect the entire sample. However, we performed a sensitivity analysis to examine changes in the use of other medical services with universal coverage, such as hospitalization and doctor visits (data not shown) and found that these were consistent between the entire cohort and the subgroup of individuals covered by the RAMQ drug plan. Third, given the database reports filled prescriptions alone, drugs dispensed may not accurately reflect medications taken. Finally, this study excluded individuals with private medical insurance, which may introduce selection bias, as those individuals may use expensive non-drug therapeutic approaches more frequently, leading to differential drug use.

Conclusion

This study shows that among newly diagnosed autistic children and youth, prescriptions of psychoactive medication and polypharmacy increases over time, and an individual’s age and the time since diagnosis strongly influences the types and combinations of drugs used. This increase over time is potentially concerning, especially if such medications are used to manage the core features of the autism spectrum or to replace other, potentially inaccessible treatments and services. Further research is needed to understand why clinicians prescribe psychoactive drugs with increasing frequency in the years following an autism spectrum diagnosis. Real-life, long-term efficacy and safety data on the use of these medications, in combination with or in comparison to other non-pharmacological treatment modalities, is urgently needed.

Acknowledgements : We thank collaborators from the Régie de l'assurance maladie du Québec for assistance with the data. We are grateful to the Commission d'accès à l'information du Québec for authorizing the study. Drs. Perreault and Mottron have a National Research Award from the Fonds de recherche du Québec-Santé. Dr. Presse has a postdoctoral fellowship from the Canadian Institutes for Health Research. Mr. Dorais served as the statistical expert for this research.

Funding : This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Disclosure : Drs. Perreault, Mottron, Tarride, Presse, and Mr. Dorais report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest. Ms. Croteau is employed by Pfizer Canada and has direct ownership of stock from Pfizer Inc. This manuscript was prepared as part of Ms Croteau's studies towards a PhD degree from University of Montreal.

Figures and tables

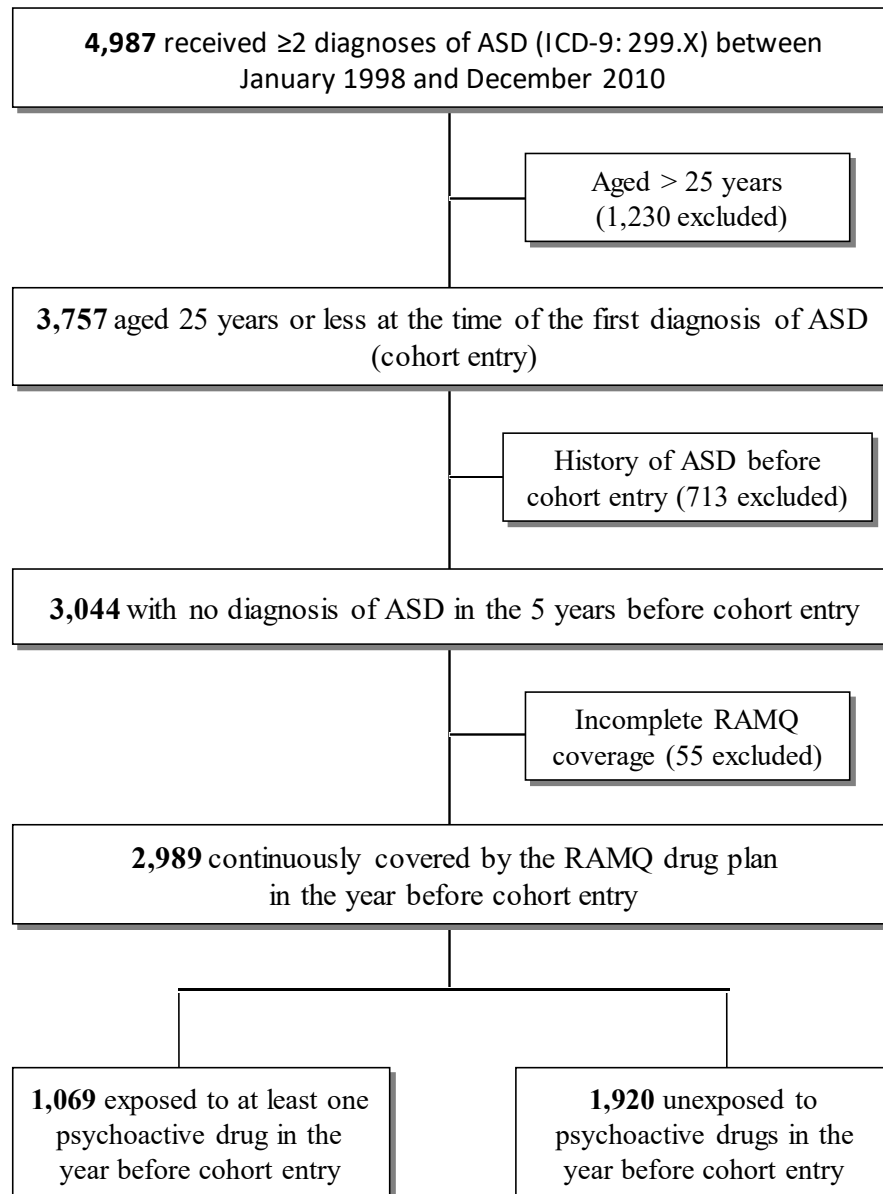
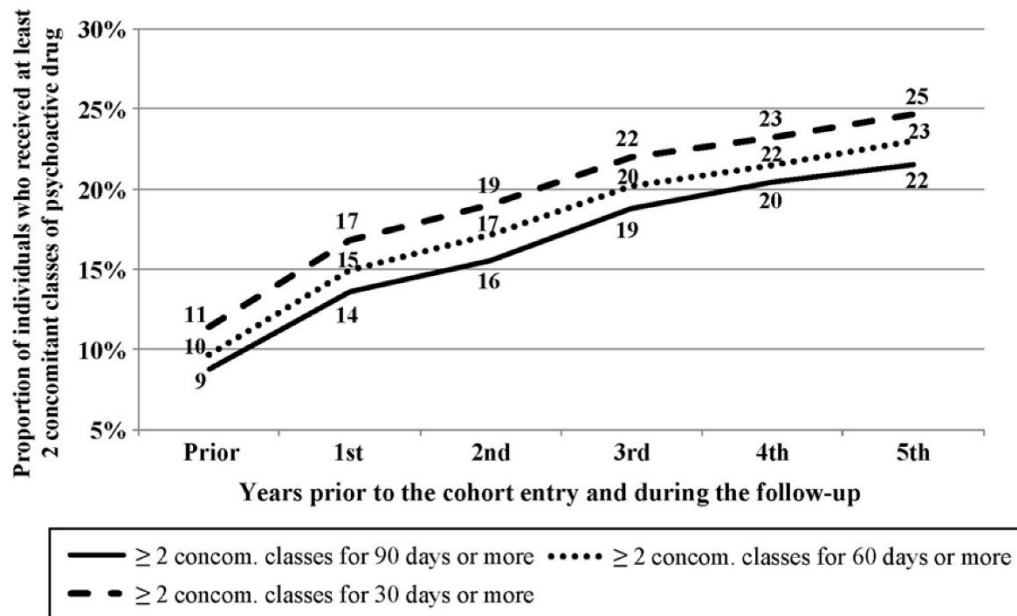


Figure 1. Flowchart of sample selection for the analysis of psychoactive medication use in incident cases of autism spectrum disorder (ASD) among individuals covered by the RAMQ public drug insurance plan.

a) Concomitant psychoactive polypharmacy in the overall cohort



b) Concomitant psychoactive polypharmacy** according to the age group

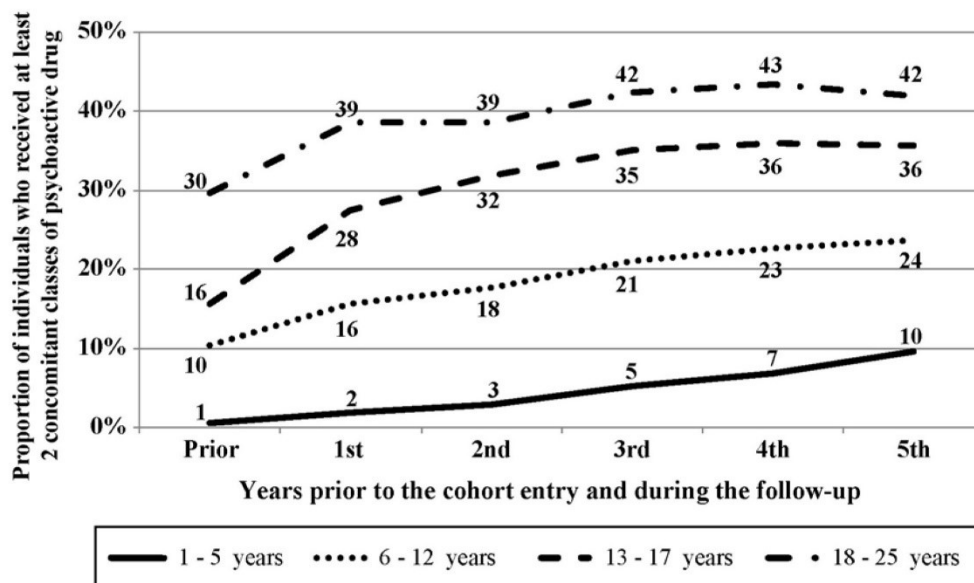


FIG. 2 The proportion of use of psychoactive polypharmacy in the year prior to the cohort entry and over 5 years of follow-up. a) Gaps of up to 15 days between the last day of medication supply and the next fill date permitted; For 30-day polypharmacy period up to a 7-day gap in the polypharmacy regimen allowed. b) ** Percentage of individuals who received at least 2 concomitant classes for a minimum period of 90 days. Gaps of up to 15 days between the last day of medication supply and the next fill date permitted.

Table 1 Demographic and clinical characteristics of incident cases of ASD at cohort entry (n=2,989).

Age group	All patients			1 - 5 years			6 - 12 years			13 - 17 years			18 - 25 years		
	All (n=2,989)	Yes (n=1,069)	No (n=1,920)	All (n=1,371)	Yes (n=173)	No (n=1,198)	All (n=931)	Yes (n=455)	No (n=476)	All (n=346)	Yes (n=201)	No (n=145)	All (n=341)	Yes (n=240)	No (n=101)
User of psychoact. drugs [†]															
Male — %	80.2	80.0	80.3	80.7	81.5	80.6	81.4	81.3	81.5	79.8	79.1	80.7	75.4	77.1	71.3
Urban — %	91.4	89.5	92.5	93.3	91.9	93.5	89.6	88.1	91.0	91.0	89.6	93.1	89.4	90.4	87.1
Number of visits in the year before cohort entry — mean ± SD															
General practitioner	1.4 ± 2.2	1.3 ± 2.2	1.4 ± 2.2	1.7 ± 2.5	1.9 ± 2.8	1.6 ± 2.4	1.1 ± 2.0	1.1 ± 2.1	1.1 ± 2.0	0.9 ± 1.7	0.9 ± 1.8	0.8 ± 1.5	1.5 ± 2.1	1.7 ± 2.3	1.0 ± 1.6*
Specialist	4.9 ± 7.8	6.7 ± 10.3	4.0 ± 5.8*	5.1 ± 6.2	8.0 ± 8.0	4.7 ± 5.8*	5.4 ± 10.2	7.6 ± 12.7	3.3 ± 6.6*	4.1 ± 6.6	5.6 ± 8.0	2.0 ± 2.9*	4.0 ± 6.8	5.0 ± 7.8	1.5 ± 2.5*
Hospitalizations in the year before cohort entry															
Mean number ± SD	0.2 ± 0.6	0.3 ± 0.8	0.2 ± 0.5*	0.2 ± 0.6	0.5 ± 0.9	0.2 ± 0.5*	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.6	0.1 ± 0.4*	0.2 ± 0.7	0.3 ± 0.8	0.1 ± 0.3*	0.4 ± 0.9	0.5 ± 1.1	0.1 ± 0.3*
Length of stay (days) — median (Q1 - Q3)	1.3 (1.0 - 5.5)	3.3 (1.0 - 16.0)	1.0 (1.0 - 2.0)*	1.0 (1.0 - 2.0)	1.8 (1.0 - 4.0)	1.0 (1.0 - 2.0)*	1.0 (1.0 - 4.5)	1.4 (1.0 - 12.5)	1.0 (1.0 - 1.0)*	8.5 (1.8 - 28.3)	8.5 (1.0 - 28.0)	8.5 (8.0 - 46.0)	8.0 (2.7 - 23.5)	10.0 (3.0 - 23.5)	4.5 (1.0 - 19.5)
Other neuropsychiatric disorders in the year before cohort entry — %	56.1	73.5	46.5*	52.4	71.7	49.8*	58.7	76.7	41.4*	41.4*	77.6	41.4*	57.8	66.3	38.6*
Schizophrenia	3.2	7.1	1.0*	0.2	0.6	0.1	0.4	0.9	0.0	6.9	9.0	4.1	19.1	22.1	11.9*
Mood disorders	3.9	8.4	1.3*	0.2	0.6	0.2	1.6	2.9	0.4*	10.1	11.4	8.3	18.2	22.1	8.9*
Anxiety disorders	12.5	23.5	6.4*	4.5	10.4	3.6*	13.6	19.3	8.2*	24.3	30.9	15.2*	29.9	34.6	18.8*
Conduct disorders	10.6	18.2	6.4*	6.9	15.0	5.7*	17.1	25.3	9.2*	14.2	19.9	6.2*	4.7	5.8	2.0
ADHD	14.5	26.3	7.9*	9.7	22.5	7.9*	24.8	40.2	10.1*	16.2	24.9	4.1*	3.5	3.8	3.0
Delays in development	22.4	18.2	24.6*	32.6	36.4	32.1	18.5	21.3	15.8*	11.9	13.9	9.0	2.4	2.9	1.0
Intellectual disability	4.7	8.0	2.8*	3.1	5.8	2.8*	3.2	4.6	1.9*	4.6	7.0	1.4*	15.0	17.1	9.9
Epilepsy	4.1	9.9	0.9*	3.0	17.3	0.9*	3.7	6.4	1.1*	5.8	10.0	0.0*	8.2	11.3	1.0*

Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = Standard Deviation; [†] Use of psychoactive drugs in the year prior to cohort entry; * p < 0.05 between users and non users of psychoactive drugs.

Table 2 Determinants of psychoactive drug use in the year prior to cohort entry.

Determinants at cohort entry	OR (95% CI)
Male	1.08 (0.87-1.34)
Schizophrenia	4.64 (2.64-8.16)
Mood disorders	3.70 (2.23-6.12)
Anxiety disorders	3.80 (2.94-4.92)
Conduct disorders	2.59 (1.98-3.39)
ADHD	4.94 (3.92-6.24)
Delays in development	0.74 (0.59-1.92)
Intellectual disability	2.69 (1.80-4.01)
Epilepsy	15.73 (9.19-26.91)
Visit to a specialist (by additional visit)	1.16 (0.91-1.47)
Hospitalization in the year before cohort entry	1.27 (0.99-1.62)

OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval; Other socio-demographic variables and cohort entry were not significantly associated with drug prescriptions and were thus removed from the model; Statistically significant ($p < 0.05$) results in are shown in **bold**.

Table 3 Proportion of individuals using psychoactive drugs in the year prior to cohort entry and at each year of the follow-up.

Year(s) prior and following * the cohort entry	Prior (n=2,989)	1st (n=2,654)	2nd (n=2,189)	3rd (n=1,827)	4th (n=1,498)	5th (n=1,227)
At least 1 psychoactive drug - %	35.6	44.9	46.1	49.8	52.2	53.2
By age group *						
At least 1 psychoactive drug - %						
1 – 5	12.6	20.5	24.6	30.0	35.5	37.8
6 – 12	48.9	57.6	55.1	57.0	56.5	56.2
13 – 17	58.1	70.2	69.3	72.1	73.5	75.7
18 – 25	70.4	80.1	76.6	77.7	76.3	77.1
Antipsychotics - %						
1 – 5	2.4	6.8	9.7	12.1	15.7	17.5
6 – 12	18.5	27.0	28.0	32.6	32.2	30.7
13 – 17	31.5	47.6	49.0	50.5	52.5	55.7
18 – 25	53.1	64.9	61.2	63.1	63.9	63.1
ADHD drugs - %						
1 – 5	4.6	10.0	13.9	17.5	19.3	21.8
6 – 12	37.7	39.4	34.9	33.6	32.4	31.3
13 – 17	27.8	24.9	21.5	18.8	16.0	8.6
18 – 25	8.2	7.3	5.9	5.1	5.0	5.0
Anticonvulsants - %						
1 – 5	2.6	3.5	3.5	4.6	4.6	6.2
6 – 12	5.9	6.9	7.6	9.7	11.1	13.7
13 – 17	11.9	17.5	20.7	25.0	26.5	25.7
18 – 25	29.9	34.8	36.4	36.9	38.4	38.6
Antidepressants - %						
1 – 5	0.3	1.7	2.9	3.8	4.9	7.6
6 – 12	5.6	8.6	9.2	11.3	10.7	11.7
13 – 17	13.9	24.6	24.3	26.9	24.3	30.0
18 – 25	26.7	33.5	27.3	30.2	28.8	30.1
Anxiolytics - %						
1 – 5	6.2	5.3	5.0	4.8	6.9	4.9
6 – 12	5.3	5.9	5.6	5.5	7.9	9.2
13 – 17	7.5	10.0	8.8	11.1	16.6	18.6
18 – 25	24.9	26.3	28.0	26.3	23.7	24.6

* Age groups and years of follow-up were significantly associated with the proportion of use of all psychoactive drugs, excepted for the anxiolytics where the years of follow-up were not significantly associated with the proportion of use.

References

1. American Psychiatric Association. Autism Spectrum Disorder. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed., ed. Arlington, VA. American Psychiatric Publishing, 2013: 50-59.
2. Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010. Prevalence of autism spectrum disorders among children aged 8 years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010. Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries/CDC 2014; 63(SS02): 1-21.
3. Ouellette-Kuntz H, Coo H, Lam M et al. The changing prevalence of autism in three regions of Canada. J Autism Dev Disord 2014; 44(1): 120-136.
4. Taylor B, Jick H, MacLaughlin D. Prevalence and incidence rates of autism in the UK: time trend from 2004-2010 in children aged 8 years. BMJ Open 2013; 3(10): e003219
5. National Institute for Health and Care Excellence. Autism: the management and support of children and young people on the autism spectrum. (Clinical guideline 170) 2013.
6. Kendall T, Megnin-Viggars O, Gould N, Taylor C, Burt LR, Baird G. Management of autism in children and young people: summary of NICE and SCIE guidance. BMJ 2013; 347: f4865.
7. Quality AfHRA. Therapies for children with autism spectrum disorders. Comparative Effectiveness Review: Houston, TX: John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science; 2014.
8. Siegel M, Beaulieu A. Psychotropic medications in children and adolescents with autism spectrum disorders: a systematic review and synthesis for evidence-based practice. J Autism Dev Disord 2012; 42: 1592-1605.
9. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2014; 53(2): 237-257.

10. Moyal WN, Lord C, Walkup JT. Quality of life in children and adolescents with autism spectrum disorders: what is known about the effects of pharmacotherapy? *Pediatr Drugs* 2014; 16: 1230-1238.
11. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Policy Statement on Comorbidity Treatment in Autism Spectrum Disorders and Intellectual Disabilities. http://www.aacap.org/aacap/Policy_Statements/2013/Comorbidity_Treatment_in_Autism_Spectrum_Disorders_and_Intellectual_Disabilities.aspx. Accessed 16 Apr 2016.
12. Huffman LC, Sutcliffe TL, Tanner ISD, Feldman HM. Management of symptoms in children with autism spectrum disorders: a comprehensive review of pharmacologic and complementary-alternative medicine treatments. *J Dev Behav Pediatr* 2011; 32: 56–68.
13. Jureidini J, Tonkin A, Jureidini E. Combination pharmacotherapy for psychiatric disorders in children and adolescents: prevalence, efficacy, risks and research needs. *Pediatr Drugs* 2013; 15: 377-391.
14. Mandell DS, Morales KH, Marcus SC, Stahmer AC, Doshi J, Polsky DE. Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2008; 121(3): e441-8.
15. Logan SL, Nicholas JS, Carpenter LA, King LB, Garrett-Mayer E, Charles JM. High prescription drug use and associated costs among Medicaid-eligible children with autism spectrum disorders identified by a population-based surveillance network. *Ann Epidemiol* 2012; 22(1): 1-8.
16. Cidav Z, Lawer L, Marcus SC, Mandell DS. Age-related variation in health service use and associated expenditures among children with autism. *J Autism Dev Disord* 2013; 43: 924-931.
17. Schubart JR, Camacho F, Leslie D. Psychotropic medication trends among children and adolescents with autism spectrum disorder in the Medicaid program. *Autism* 2013; 18(6): 631-637.
18. Spencer D, Marshall J, Post B et al. Psychotropic medication use and polypharmacy in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2013; 132(5): 833-840.

19. Coury DL, Anagnostou E, Manning-Courtney P, et al. Use of psychotropic medication in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2012; 130(2): S69-76.
20. Rosenberg RE, Mandell DS, Farmer JE, Law JK, Marvin AR, Law PA. Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders enrolled in a National Registry, 2007-2008. *J Autism Dev Disord* 2010; 40: 324-351.
21. Esbensen AJ, Greenberg JA, Seltzer MM, Aman MG. A Longitudinal investigation of psychotropic and non-psychotropic medication use among adolescents and adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2009; 39: 1339-1349.
22. Murray ML, Hsia Y, Glaser K et al. Pharmacological treatments prescribed to people with autism spectrum disorder (ASD) in primary health care. *Psychopharmacology* 2014; 231: 1011-1021.
23. Bachmann CJ, Manthey T, Kamp-Becker, Glaeske G, Hoffmann F. Psychopharmacological treatment in children and adolescents with autism spectrum disorders in Germany. *Res Dev Disabil* 2013; 34: 2551-2563.
24. Turgeon M, Tremblay E, Déry N, Guay H. L'usage des médicaments chez les enfants et adolescents ayant reçu un diagnostic de trouble du spectre de l'autisme couverts par le régime public d'assurance médicaments du Québec. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc* 2014; 62(2): 119-126.
25. World Health Organization International classification of diseases. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and cause of death. 9th revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1977. PHS 80-1260.
26. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Rapport annuel de gestion 2005-2006. Gouvernement of Quebec, 2006.
27. Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(2): 131-141.
28. Burke JP, Jain A, Yang W et al. Does a claim diagnosis of autism mean a true case? *Autism* 2014; 18(3): 321-330.

29. American Society of Health Systems Pharmacist. *AHFS Drug Information*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2013.
30. Chen H, Patel A, Sherer J, Aparasu R. The definition and prevalence of pediatric psychotropic polypharmacy. *Psychiatr Serv*. 2011; 62(12): 1450-1455.
31. Downs J, Hotopf M, Ford T et al. Clinical predictors of antipsychotic use in children and adolescents with autism spectrum disorders: a historical open cohort study using electronic health records. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2016; 25(6): 649-58.
32. King M, Bearman P. Diagnostic change and the increased prevalence of autism. *Int J Epidemiol* 2009; 38(5): 1224-1234.
33. Aman MG, Lam KSL, Van Bourgondien ME. Medication patterns in patients with autism: temporal, regional, and demographic influences. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15(1): 116-126.
34. Fecteau S, Mottron L, Berthiaume C, Burack JA. Developmental changes of autistic symptoms. *Autism* 2003; 7(3): 255-268.
35. Shattuck PT, Seltzer MM, Greenberg JS et al. Change in autism symptoms and maladaptive behaviours in adolescents and adults with an autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2007; 37(9): 1735-1747.
36. Howlin P, Moss P. Adults with autism spectrum disorders. *Can J Psychiatry* 2012; 57(5): 275–283.
37. Mahajan R, Pilar Berna M, Panzer R et al. Clinical practice pathways for evaluation and medication choice for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2012; 130(suppl 2): S125-138.
38. Ameis SH, Corbett-Dick P, Cole L, Correll CU. Decision making and antipsychotic medication treatment for youth with autism spectrum disorders: applying guidelines in the real world. *J Clin Psychiatry* 2013; 74(10): 1022–1024.
39. McGuire K, Fung LK, Hagopian L, et al. Irritability and problem behavior in autism spectrum disorder: A Practice pathway for pediatric primary care. *Pediatrics* 2016; 137(S2): e20152851L.

40. Baribeau DA, Anagnostou E. An update on medication management of behavioral disorders in autism. *Curr Psychiatry Rep* 2014; 16(3): 437.
41. Hsia Y, Wong AYS, Murphy DGM, Simonoff E, Buitelaar JK, Wong ICK. Psychopharmacological prescriptions for people with autism spectrum disorder (ASD): a multinational study. *Psychopharmacology* 2014; 231(6): 999-1009.
42. Zito JM, Safer DJ, de Jong-van den Berg LTW et al. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008; 2(1): 26.
43. Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2013; 15: 217–233.
44. Williams KB, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD) (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; Issue 8. Art. No. CD004677.
45. Hirota T, Veenstra-Vanderweele J, Hollander E, Kishi T. Antiepileptic medications in autism spectrum disorder : a systematic review and meta-analysis. *J Autism Dev Disord* 2014; 44: 948-957.
46. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Portrait de l'usage des médicaments chez les enfants et les adolescents ayant reçu un diagnostic de trouble du spectre de l'autisme couverts par le régime public d'assurance médicaments. Portrait d'usage rédigé par Mélanie Turgeon, Éric Tremblay, Nicole Déry et Hélène Guay. Québec, Qc : INESSS; 2013.
47. Mandell DS, Morales KH, Xie M, Lawer LJ, Stahmer AC, Marcus SC. Age of diagnosis among Medicaid-enrolled children with autism, 2001-2004. *Psychiatr Serv* 2010; 61(8): 822-829.

Résultats additionnels

Les données suivantes sont discutées dans l'article (data not shown), sans toutefois faire partie du manuscrit.

Changes in the use of various classes of psychoactive drugs during the 5 years of follow-up for each age group.

MALES

	Year(s) before and after cohort entry					
	Before (n=2,397)	1 st (n=2,114)	2 nd (n=1,749)	3 rd (n=1,466)	4 th (n=1,204)	5 th (n=985)
Antipsychotics - %						
1 – 5	2.2	6.8	8.9	12.3	15.7	18.0
6 – 12	17.8	26.6	27.9	32.9	32.4	29.9
13 – 17	29.7	47.2	48.3	50.6	53.4	54.5
18 – 25	55.6	64.1	62.2	64.3	65.7	62.9
ADHD drugs - %						
1 – 5	5.0	9.9	14.5	18.8	20.8	21.8
6 – 12	38.5	41.4	36.8	36.2	36.3	35.1
13 – 17	29.4	25.6	24.4	20.6	18.2	9.8
18 – 25	10.1	8.9	7.9	6.2	5.9	5.7
Anticonvulsants - %						
1 – 5	2.7	3.5	3.9	5.1	4.9	6.3
6 – 12	5.2	6.1	6.2	7.4	8.9	10.8
13 – 17	10.5	17.5	19.5	25.9	27.7	26.8
18 – 25	30.0	35.0	36.0	36.8	38.5	37.1
Antidepressants - %						
1 – 5	0.3	1.7	3.0	3.6	5.1	8.5
6 – 12	5.7	8.7	9.2	11.6	10.3	11.8
13 – 17	10.9	20.7	22.9	24.7	23.0	25.9
18 – 25	26.1	34.6	29.0	32.6	32.0	33.6
Anxiolytics - %						
1 – 5	6.2	5.0	4.8	5.0	7.0	4.7
6 – 12	4.5	5.2	4.5	4.8	6.4	8.7
13 – 17	5.4	8.9	8.3	8.2	17.6	19.6
18 – 25	24.1	26.2	28.5	24.9	24.9	25.7
At least 1 psycho-active drug - %						
1 – 5	12.8	20.7	25.2	31.2	37.2	38.2
6 – 12	48.8	57.9	55.3	57.7	57.0	56.9
13 – 17	57.6	68.7	68.8	70.6	75.0	74.1
18 – 25	72.0	79.8	77.1	77.7	77.5	77.9
Among all age groups - %	35.7	44.7	46.1	50.2	53.4	53.4

Changes in the use of various classes of psychoactive drugs during the 5 years of follow-up for each age group.

FEMALES

	Year(s) before and after cohort entry					
	Before (n=592)	1 st (n=540)	2 nd (n=440)	3 rd (n=361)	4 th (n=294)	5 th (n=242)
Antipsychotics - %						
1 – 5	3.4	7.1	7.8	11.6	15.6	15.2
6 – 12	21.4	28.5	28.5	31.1	31.3	34.3
13 – 17	38.6	49.2	52.2	50.0	48.5	60.7
18 – 25	45.2	67.1	58.3	59.7	58.0	64.1
ADHD drugs - %						
1 – 5	3.0	8.3	11.5	12.3	13.3	21.9
6 – 12	34.1	31.0	26.9	22.6	15.7	15.7
13 – 17	21.4	22.2	8.7	10.5	6.1	3.6
18 – 25	2.4	2.5	0.0	1.6	2.0	2.6
Anticonvulsants - %						
1 – 5	1.9	3.3	2.1	2.6	3.1	5.7
6 – 12	9.3	10.1	13.9	19.8	20.5	25.7
13 – 17	17.1	17.5	26.1	21.1	21.2	21.4
18 – 25	29.8	34.2	37.5	37.1	38.0	43.6
Antidepressants - %						
1 – 5	0.4	1.7	2.6	4.5	3.9	3.8
6 – 12	5.2	8.2	9.2	10.4	12.1	11.4
13 – 17	25.7	39.7	30.4	36.8	30.3	46.4
18 – 25	28.6	30.4	22.2	22.6	18.0	18.0
Anxiolytics - %						
1 – 5	6.0	6.7	5.7	3.9	6.3	5.7
6 – 12	8.7	8.9	10.0	8.5	14.5	11.4
13 – 17	15.7	14.3	10.9	23.7	12.1	14.3
18 – 25	27.4	26.6	26.4	30.7	20.0	20.5
At least 1 psycho- active drug - %						
1 – 5	12.1	19.6	22.4	25.2	28.1	36.2
6 – 12	49.1	56.3	54.6	53.8	54.2	52.9
13 – 17	60.0	76.2	71.7	79.0	66.7	82.1
18 – 25	65.5	81.0	75.0	77.4	72.0	74.4
Among all age groups - %	36.2	45.9	45.7	48.2	47.3	52.5

Baseline demographic and clinical characteristics at cohort entry (n=2,989) and after five years of follow-up (n=1,227)

	N=2,989				N=1,227			
	1 - 5 (n = 1,371)	6 - 12 (n = 931)	13 - 17 (n = 346)	18 - 25 (n = 341)	1 - 5 (n = 550)	6 - 12 (n = 358)	13 - 17 (n = 140)	18 - 25 (n = 179)
Male — % (no.)	80.7% (1,106)	81.4% (758)	79.8% (276)	75.4% (257)	80.9% (445)	80.5% (288)	80.0% (112)	78.2% (140)
Urban — % (no.)	93.3% (1,279)	89.6% (834)	91.0% (315)	89.4% (305)	87.8% (483)	80.5% (288)	82.9% (116)	82.7% (148)
Social assistance — % (no.)	43.0% (589)	34.5% (321)	32.4% (112)	88.9% (303)	45.3% (249)	37.2% (133)	37.9% (53)	94.4% (169)
Subjects receiving social assistance	0% (0)	0.1% (1)	1.5% (5)	85.0% (290)	0% (0)	0.3% (1)	2.1% (3)	89.9% (161)
Parents of subjects receiving social assistance	43.0% (589)	34.4% (320)	30.9% (107)	3.8% (13)	45.3% (249)	36.9% (132)	35.7% (50)	4.5% (8)
Number of visits in the year prior to the cohort entry — mean ± SD								
General practitioner	1.7 ± 2.5	1.1 ± 2.0	0.9 ± 1.7	1.5 ± 2.1	2.1 ± 2.6	1.2 ± 2.1	1.3 ± 2.2	1.7 ± 2.2
Specialist	5.1 ± 6.2	5.4 ± 10.2	4.1 ± 6.6	4.0 ± 6.8	5.9 ± 7.2	5.8 ± 10.9	3.9 ± 4.8	3.8 ± 5.5
Hospitalizations in the year prior to the cohort entry — mean ± SD								
Mean number per patient ± SD	0.2 ± 0.6	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.7	0.4 ± 0.9	0.2 ± 0.6	0.2 ± 0.5	0.3 ± 0.8	0.3 ± 0.7
At least 1 hospitalization — % (no.)	16.8% (230)	12.4% (115)	13.6% (47)	22.6% (77)	17.3% (95)	12.6% (45)	15.0% (21)	20.1% (36)
Length of stay (days) — median (Q1 - Q3)	1.0 (1.0 - 2.0)	1.0 (1.0 - 4.5)	8.5 (1.8 - 28.3)	8.0 (2.7 - 23.5)	1.0 (1.0 - 3.0)	1.0 (1.0 - 7.5)	9.0 (1.0 - 24.8)	12.0 (2.3 - 27.0)
Other neuro-psychiatric disorders in the year prior to cohort entry — % (no.)								
Other mental health disorders than ASD (ICD-9; 295-298 ; 300-316)	52.4% (719)	58.7% (546)	62.4% (216)	57.8% (197)	55.8% (307)	55.9% (200)	57.1% (80)	53.6% (96)
Schizophrenia (ICD-9; 295)	0.2% (2)	0.4% (4)	6.9% (24)	19.1% (65)	0.2% (1)	0.8% (3)	6.4% (9)	17.9% (32)
Mood disorders (ICD-9; 296 ; 311)	0.2% (3)	1.6% (15)	10.1% (35)	18.2% (62)	0.2% (1)	1.7% (6)	10.0% (14)	14.5% (26)
Anxiety disorders (ICD-9; 300)	4.5% (61)	13.6% (127)	24.3% (84)	29.9% (102)	4.9% (27)	14.8% (53)	25.7% (36)	26.3% (47)
Conduct disorders (ICD-9; 312-313)	6.9% (94)	17.1% (159)	14.2% (495)	4.7% (16)	6.9% (38)	15.9% (57)	12.1% (17)	5.0% (9)
ADHD (ICD-9; 314)	9.7% (133)	24.8% (231)	16.2% (56)	3.5% (12)	10.6% (58)	22.4% (80)	12.1% (17)	3.4% (6)
Delays in development (ICD-9; 315)	32.6% (447)	18.5% (172)	11.9% (41)	2.4% (8)	33.8% (186)	16.8% (60)	7.9% (11)	3.4% (6)
Mental retardation (ICD-9; 317-319)	3.1% (43)	3.2% (30)	4.6% (16)	15.0% (51)	3.5% (19)	4.2% (15)	7.9% (11)	20.7% (37)
Epilepsy (ICD-9; 345)	3.0% (41)	3.7% (34)	5.8% (20)	8.2% (28)	4.4% (24)	5.0% (18)	10.0% (14)	8.4% (15)
Use of psychoactive drug in the year prior to cohort entry — % (no.)	12.9% (177)	50.5% (470)	59.3% (205)	70.7% (241)	17.1% (94)	51.7% (185)	57.9% (81)	73.2% (131)

Q1: first quartile ; Q3: third quartile

Number of medical visits and hospitalizations at year 1 and at year 5 of follow-up

	(n = 2,989)		(n = 1,227)	
	Year 1	Year 5	Year 1	Year 5
Number of visits in the year — mean ± SD				
General practitioner	0.4 ± 1.3	0.1 ± 0.7	0.5 ± 1.5	0.21 ± 1.0
Specialist	6.2 ± 12.3	1.2 ± 3.6	7.2 ± 14.4	2.0 ± 4.2
Number of visits to an ER in the year — mean ± SD	0.4 ± 2.7	0.2 ± 1.1	0.4 ± 2.7	0.2 ± 1.1
Psychiatric hospitalizations in the year — mean ± SD	0.1 ± 0.5	0.03 ± 0.3	0.2 ± 0.5	0.05 ± 0.3

7.2 Use, costs, and predictors of psychiatric healthcare services following autism spectrum diagnosis: a population-based cohort study

Caroline Croteau¹; Laurent Motttron²; Marc Dorais³; Jean-Eric Tarride⁴ Sylvie Perreault¹

1 Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

2 Rivière des Prairies Hospital, Montreal, Quebec, Canada

3 StatSciences Inc., ND Ile-Perrot, Quebec, Canada

4 McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

Correspondance :

Sylvie Perreault, BPharm, PhD,

Faculty of Pharmacy,

Sanofi Canada endowment Research Chair in Optimal Drug Use,

University of Montreal

PO Box 6128, Centre-Ville Station, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

Tel: (514) 343-6111 ext. 1-3149

Fax: (514) 343-6120

E-mail: sylvie.perreault@umontreal.ca

Abstract

A number of cross-sectional studies report extensive use of psychiatric services and high healthcare costs in autistic youths. However, little is known about how the use of these services evolves from the time of diagnosis, as children grow-up. Our objectives were to investigate the use, costs, and predictors of psychiatric services following autism spectrum (AS) diagnosis. We built a cohort of 1,227 newly diagnosed autism spectrum (AS) individuals aged 25 years or less identified in the Quebec (Canada) public RAMQ administrative database (Jan1998 to Dec2010). Mean number and cost per individual of psychiatric healthcare use (hospitalizations, medical visits, psychoactive drug use) were calculated one and five years following AS diagnosis. Bootstrap analysis showed the mean number of psychiatric medical visits decreased more than three-fold (7.5 vs 2.1 visits per individual) from year-1 to year-5, whereas psychoactive drug use increased from 16.0 to 25.2 claims per individual. Psychiatric hospitalizations decreased during follow-up, but still represented the greatest costs per individual (\$9,820 CAD year-1; \$4,628 CAD year-5). Antipsychotics represented over 50% of drug costs. Statistical analysis showed that among other factors, previous psychoactive drug use was consistently associated with an increase in psychiatric healthcare cost throughout follow-up (year-5 OR: 1.71; 95%CI: 1.32-2.22). Increased antipsychotic use coupled with fewer psychiatric medical visits in the years following AS diagnosis contrast with guidelines advocating cautious prescribing of antipsychotics with periodical re-assessment of their benefit.

Key words: autism spectrum disorder, healthcare utilization, psychoactive drugs, psychiatric costs, age variation, predictors

Introduction

Autism spectrum (AS), identified as “Autism spectrum disorder” (ASD) in the DSM-5, is a lifelong developmental condition defined by qualitative and quantitative alterations in social communication and interaction, and restricted and repetitive behavior, interests, or activities.¹ At least 69% of autistic individuals are also diagnosed with comorbid psychiatric disorders², which further impair psychosocial functioning.³

Cross-sectional US studies have shown that the increasing number of individuals diagnosed with AS, combined with their significant psychiatric comorbidities, leads to extensive use of psychiatric services and high healthcare costs.⁴⁻¹³ Medical expenditures of AS children are six to 10 times greater than those of children without AS^{4,5} and mainly driven by inpatient and outpatient psychiatric care⁴. Children with AS have a higher mean annual number of inpatient hospitalizations (1.3 vs 0.2) and outpatient psychiatric visits (2.2 vs 0.3) and are more frequent users of psychotherapeutic medication (43% vs 5%) than those without AS, based on statistics from a large US group-model health plan.⁶ Furthermore, 11% of AS children of a community sample were hospitalized for psychiatric reasons with the risk increasing with age and over time.⁷ AS children with associated psychiatric and neurodevelopmental conditions incur average healthcare expenditures at least two-fold higher than those without comorbidities.⁵ Higher rates of psychiatry service use in AS youths are largely linked with high rates of associated mental morbidities relative to those with no AS, based on data from an AS registry created across five US health care systems.⁸

Data from Medicaid claims report that 34-71% of prevalent AS children and adolescents use psychotropic drugs, with rates increasing with age.⁹⁻¹¹ Psychotropic medication use in AS represents a yearly cost per subject of between \$875 and \$3,969 US.¹⁰⁻¹², of which antipsychotics account for more than half¹⁰, contrasting with clinical guidelines advocating cautious antipsychotic prescribing for AS children.³

Costs associated with AS are changing over time at the population level. The prevalence of identified AS is increasing, and was most recently estimated to be between 1% and 2% of all children.¹⁴ Canadian studies report a prevalence consistent with these figures.¹⁵ However, the relative role of societal vs biological factors in the apparent increase in prevalence is unknown.^{16,17} Total expenditure in Medicaid per prevalent AS child rose by

3.1% between 2000 and 2003, with most healthcare costs related to mental health.¹³ However, little is known on how the use of these services evolves at the individual level from the time of diagnosis, as AS children grow-up. Healthcare costs have been shown to increase with age^{11,12}, income level, male gender, and urban residency.¹² An exploratory study, from the Medicaid program, reported that annual psychiatric service expenditures for AS children range from \$8,815 US per individual aged from three to six years to \$21,684 US for those aged 17-20 years.¹¹

All the above-mentioned studies are based on *prevalent* cases within a given time period. Studies examining the use of healthcare services over time among newly diagnosed individuals, also referred to as *incident* cases, could improve our understanding of resource utilization from the time these children are recognized as being autistic, and potentially identify opportunities to optimize clinical care and spending throughout the natural course of the condition. No such study has yet been conducted in Canada or elsewhere. Here, we used a population-based cohort design to study patterns of psychiatric healthcare use, associated costs, and predictors in a sample of incident cases of ASD over a five-year period, while accounting for age and previous psychoactive drug use at diagnosis.

Methods

Data sources and study sample

Data were obtained from the public health services databases in the province of Quebec, Canada, (RAMQ data banks and Med-ECHO). Demographic data in the RAMQ databases include age, sex, demographic region, social assistance status, and date of death. The RAMQ databases also include claims for medical services (outpatient, inpatient, and emergency room visits) paid on a fee for service basis with their ICD-9 (International Classification of Diseases: 9th revision) diagnostic and procedure codes.¹⁸⁻²⁰ Furthermore, the RAMQ databases provide information on medications and pharmaceutical services delivered to those covered by the public drug plan. The public drug plan covers approximately 43% of the Quebec population including individuals benefiting from social assistance, all residents aged 18 to 64 without access to a private drug plan with their children and people aged 65 and over.¹⁹ The medication database has been validated for use in pharmaco-epidemiological studies.^{20,21} Medications dispensed during hospitalization are not recorded in this database. The MED-

ECHO database contains information concerning acute-care hospitalizations across Quebec, such as diagnoses related to admission, date of admission, discharge, and length of stay. Diagnostic codes in MED-ECHO are classified according to the ICD 9th revision (ICD-9; before April 2006), and 10th revision (ICD-10; after April 2006).²²

ASD individuals with ≥ 2 diagnostic codes for ASD (ICD-9 code 299.X) recorded between January 1998 and December 2010 were selected. Two diagnostic codes were required to reduce the risk of misclassification.²³ The cohort entry date was defined as the date of the first recorded ASD diagnostic code. Prevalent cases (individuals diagnosed with ASD in the five years before entry into the cohort) and those aged ≥ 26 years at cohort entry were excluded to ensure that the sample under study only contained incident cases involving children and youths. Individuals not covered by the public RAMQ drug insurance plan for the entire preceding year as well as for the five following years were also excluded. Individuals were followed for five years after cohort entry.

Previous psychoactive medication use

The use of psychoactive medication is common in the year preceding ASD diagnosis.²⁴ This could represent a severity marker of ASD that influences cost. We therefore identified individuals receiving at least one psychoactive drug during the year preceding the cohort entry. Use of psychoactive drugs was defined as ≥ 1 psychoactive drug claim. Drug classes were categorized according to the American Hospital Formulary System²⁵ and included anticonvulsants, antipsychotics, antidepressants, anxiolytics, and attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) drugs (stimulants and atomoxetine).

Outcomes

The outcomes of interest were psychiatric healthcare use and related costs over five years of follow-up for individuals newly diagnosed with ASD. Psychiatric healthcare use and costs were comprised of psychiatric hospitalizations (principal diagnosis: ICD-10 F20-48; F50-98; G40-47) and psychiatric outpatient psychiatric medical visits (to general practitioners and specialists, including emergency room visits; ICD-9 290-319; 345) and psychoactive drug use. Psychiatric healthcare use was measured as the mean number (\pm SD) of hospitalizations, medical visits, and psychoactive drug dispensations, overall and for each specific psychoactive drug class. The proportion of those taking psychoactive drugs was also evaluated and defined as ≥ 1 psychoactive drug claim in a given year during the follow-up, overall and for each

specific psychoactive drug class. Cost analyses were conducted from the perspective of the Quebec healthcare system, Canada, using the RAMQ medical, MED-ECHO, and pharmaceutical databases. Costs for psychiatric physician visits and psychoactive drug prescriptions were calculated using the amount paid by RAMQ for each claim in a given year. For hospital care, costs were estimated by multiplying the average daily pediatric hospitalization *per diem* by the length of stay for each inpatient since specific hospitalization associated costs are not available in this dataset. Average pediatric hospitalization costs were obtained from official publications and yearly financial statements from the Ministry of Health and Social Services.²⁶ All dollar values were inflated to 2016 Canadian dollars (CAD) by means of the health care component of the Consumer Price Index.²⁷

Demographic and clinical characteristics

We recorded gender, age at diagnosis, demographic region, social assistance status, number of visits to a general practitioner or specialist (pediatrician, neurologist, or psychiatrist), number of hospitalizations during the year before cohort entry, and length of hospital stay. We also documented different types of non-ASD neuropsychiatric disorders (ICD-9 295-298; 300-319; 345) diagnosed within the year preceding cohort entry. These disorders (ICD-9) included schizophrenia (295), mood disorders (296; 311), anxiety disorders (300), conduct disorders (312-313), Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) (314), delays in development (315), intellectual disability (317-319), and epilepsy (345). The characteristics were stratified by age group (1–5, 6–12, 13–17, and 18–25 years) and presented for the entire cohort, as well as by the psychoactive drug use status (users vs. non-users) during the year before cohort entry.

Data analysis

Comparisons of demographic and clinical characteristics between users and non-users of psychoactive drugs within the year before cohort entry were performed using the Pearson Chi-Square test (or Fisher Exact test for a small number of observations) for categorical variables and t-test (or Wilcoxon Mann-Whitney test for a non-normal distribution) for continuous variables. Bootstrap analyses were performed to calculate differences in psychiatric healthcare use and related costs (psychiatric hospitalization, psychiatric outpatient medical visit, psychoactive drug use) between the first and fifth year of follow-up for the entire cohort. Multivariate logistic regressions were performed to identify among different demographic and

clinical characteristics measured at cohort entry (age group, gender, demographic region, social assistance status, prior use of psychoactive drugs, other neuropsychiatric disorders) which were predictors of psychiatric hospitalization, physician visits, and psychoactive drug use.

Multivariable regression analysis based on a Generalized Linear Model (GLM) with gamma-family, log-link was performed to determine significant predictors of total psychiatric healthcare costs at the first and the fifth year of follow-up. Variables available from the RAMQ database included in the regressions were age group, sex, demographic region, social assistance status, use of psychoactive drugs during the year before cohort entry, and the presence of other neuropsychiatric disorders in the year before cohort entry. A significance level of less than 5% was considered to be statistically significant.

A sensitivity analysis was performed with the initial group of subjects available at baseline (with or without a complete follow-up of five years) using a multiple imputation to handle missing RAMQ drug coverage data. A total of 100 data sets were imputed.²⁹

Values are presented as percentages, means \pm standard deviation (SD), or medians with first (Q1) and third quartiles (Q3). Analyses were performed using Statistical Analysis System Software (version 9.4; SAS Institute, Cary, North Carolina). The study was approved by the Research and Ethics Committee of the University of Montreal.

Results

Demographic and clinical characteristics

We identified 2,989 incident cases of ASD, among which 1,227 had complete RAMQ drug coverage for 5 years. Of these 1,227 cases, 491 individuals were exposed to at least one psychoactive drug in the year before cohort entry and 736 were not (Figure 1). In all age groups, most individuals were males living in urban regions, regardless of previous psychoactive drug use (Table 1). Psychiatric hospitalizations, visits to specialists and other neuropsychiatric diagnoses were more frequent in those previously exposed to psychoactive drugs in the year preceding cohort entry.

Overall trends in psychiatric healthcare use and costs

A comparison of psychiatric healthcare use and related costs among the entire cohort between years 1 and 5 of follow-up is presented in Table 2. Psychiatric medical visits decreased from

an average of 7.5 visits per individual in year-1 to 2.1 in year-5. Psychoactive drug use is the only psychiatric healthcare service that increased during follow-up, from an average of 16.0 dispensations per individual in year-1 to 25.2 in year-5. Antipsychotics represented over 50% of psychoactive drug costs, 85% of which were for atypical antipsychotic agents. Psychiatric hospitalizations decreased during follow-up but still represented the greatest cost per individual (\$9,820 CAD for year-1; \$4,628 CAD for year-5). Total psychiatric healthcare costs (including hospitalizations, medical visits and psychoactive drug use) per individual decreased by almost half over the five years of follow-up, from \$11,009 CAD to \$5,636 CAD.

Psychiatric healthcare use, related cost by age group, and their predictors

Figure 2 presents the mean psychiatric healthcare use and related mean cost at years 1 and 5 of follow-up. Results are stratified by previous exposure to psychoactive drugs in the year before cohort entry and by age group.

Psychiatric *hospitalizations* were more common in individuals diagnosed at an older age and represent the greatest cost, especially in those exposed to psychoactive drugs prior to cohort entry. In year-1, psychiatric hospitalizations for previous users of psychoactive drugs ranged from an average of 0.18 per individual, with mean costs of \$8,135 CAD, for one- to five-year-olds to an average of 0.49 per individual, with mean costs of \$27,604 CAD, for adults. These figures were lower for those not previously exposed, while following the same trends. Psychiatric hospitalizations decreased by at least half after five years of follow-up for all groups, but were still the psychiatric service that generated the most expenses. In year-5, psychiatric hospitalizations for previous users of psychoactive drugs ranged from an average of 0.04 per individual, with mean costs of \$7,944 CAD for six- to twelve-year-olds to an average of 0.22 per individual, with mean costs of \$14,744 CAD, for adults. These figures were again lower for those not previously exposed, with the lowest cost seen in young children.

The number of psychiatric *medical visits* was higher in previous psychoactive drug users. In year-1, these ranged from an average of 6.4 per individual, with mean costs of \$1,245 CAD, for adults to an average of 12.2 per individual, with mean costs of \$765 CAD, for six- to twelve-year-olds. These figures were again lower for those not previously exposed, while following the same trends. All groups had three or fewer psychiatric medical visits in the 5th year following diagnosis, regardless of the number of visits in the 1st year. The highest

cost per individual was for adults in previously exposed (\$447 CAD) and for adolescents in non-exposed (\$328 CAD) individuals.

Psychoactive drug use is the only psychiatric healthcare service in which usage increased during the follow-up years as individuals aged, especially for previous users. In year-1, the mean number of dispensations in those previously exposed ranged from 11.2 per individual, with mean costs of \$333 CAD, for one- to five-year-olds to 72.3 per adult, with mean costs of \$2,133 CAD. The figures for those not previously exposed were lower (1.0 dispensations, mean costs \$24 CAD for one- to five-year-olds; 7.0 dispensations, mean costs \$291 CAD for adults). In the fifth year following diagnosis, the number of psychoactive drug dispensations increased significantly for all age groups, both in previously exposed and non-exposed individuals. The mean cost of psychoactive drugs used during follow-up was 2 to 13 times higher in individuals exposed to psychoactive drugs before cohort entry than those who were not. The figures for those not previously exposed ranged from 5.5 dispensations per individual, with mean costs of \$163 CAD for one- to five-year-olds to 15.7 per adolescents, with mean costs of \$831 CAD. The number of individuals exposed increased steadily during the five year follow-up for those who had not used any psychoactive drugs in the year prior to cohort entry, reaching 32% for one- to five-year-olds, 34% for six- to twelve-year-olds, 59% for adolescents, and 35% for adults at year-5.

The above results are presented in more detail in Supplemental Tables S1.1 and S1.2, with the results by psychoactive drug class added. The use of most psychoactive drugs increased by age group and time from diagnosis, except for ADHD drugs, which decreased in the older age groups.

Predictors of the use of various psychiatric healthcare services are presented in Table 3. Overall, individuals who were previous psychoactive drug users and had other neuropsychiatric disorders prior to cohort entry used more psychiatric health services. Psychiatric hospitalization and psychoactive drug use tended to increase with age.

During the first year of follow-up, psychiatric hospitalizations were more likely to occur for previous psychoactive drug users, individuals who had other neuropsychiatric disorders prior to cohort entry, and as children got into adolescence and adulthood. After five years, the trend was still present for age and previous neuropsychiatric disorders. The presence of other neuropsychiatric disorders prior to cohort entry was the single predictor of psychiatric

medical visits during year-1. After 5 years, the only significant predictor was prior use of psychoactive drugs. Psychoactive drug use in year-1 was more likely for previous psychoactive drug users, individuals who had other neuropsychiatric disorders prior to cohort entry, and older individuals. After five years, the trend was still present for age and previous psychoactive drug use.

Predictors of total psychiatric healthcare costs (including hospitalizations, medical visits and psychoactive drug use) at years-1 and 5 are shown in Table 4. For year-1, total cost was more likely to be higher for female, individuals on social assistance, those who had other neuropsychiatric disorders, used psychoactive drugs prior to cohort entry, and as children got older. Predictors were similar at year-5. However, gender was no longer significant and living in an urban area had a protective effect.

Sensitivity Analysis

Baseline demographic and clinical characteristics were similar between the 1,227 individuals with complete RAMQ public drug plan coverage for a 5 year follow-up period and the 2,989 individuals present before exclusion of those with incomplete 5 year coverage. Incomplete coverage could be due to death, disenrollment from the RAMQ drug plan, or end of the study period (December 2010). Analysis of the 2,989 individuals using multiple imputation for missing service use and associated cost data were consistent in terms of psychiatric health service use and predictors, with those obtained for the cohort of 1,227 individuals. Results obtained in terms of costs were also consistent between both cohorts, with differences noted in regards to the strength of predictors. Social assistance was no longer found to be a statistically significant predictor of costs at year-1 whereas at year-5, although trends were aligned, the only statistically significant predictor was use of psychoactive drugs in the year prior to cohort entry (data not shown).

Discussion

This cohort study examined changes in the use of various psychiatric services, their related costs, and predictors in newly diagnosed cases of ASD over five years as provided by the Quebec Healthcare database. Although psychiatric hospitalizations decreased by year-5, they still represented over 80% of overall expenditures, with the highest costs observed for adolescents and young adults. Overall psychiatric medical visits decreased more than three-

fold from 7.5 per individual in year-1 to 2.1 by year-5. The only psychiatric healthcare use and related costs that increased during the five-year period was psychoactive drug use: by over 50%. Finally, various clinical and sociodemographic factors were associated with an increase in psychiatric healthcare cost throughout follow-up, including previous psychoactive drug use (year-5 OR: 1.71; 95%CI: 1.32-2.22).

The higher rate of psychiatric hospitalizations observed in those diagnosed with ASD in adolescence and adulthood is in accordance with previous studies in which being older was found to be a risk factor.^{7,11} Receiving an AS diagnosis at a later age could represent a last resort diagnosis in individuals already presenting a complex psychiatric profile and/or reflect changes in diagnostic practices in the last decades.³⁰ The number of psychiatric hospitalizations decreased significantly after five years. Studies on changes in autism symptoms and maladaptive behavior in adolescents and adults found that they may decrease over time³¹, possibly as a result of the cumulative effects of intervention and medication³², adjustments made in environmental and social contexts³¹, or as a function of the natural course of the condition³³. Psychiatric hospitalization costs were mainly driven by lengthy stays in adolescents and adults. Most autistic adults have no access to specialized services and lack of appropriate support in adulthood can greatly affect outcome and quality of life.³⁴ Hospitalization may be warranted in some cases, but its use may represent a failure to provide appropriate community-based care⁷ or alternatives to address difficult behavioral issues³⁵.

Our cohort study highlights how medical consultations and costs vary over time in the year following diagnosis. The overall number of psychiatric medical visits at year-5 is in accordance with that reported in the US.⁶ The observed reduction in psychiatric medical visits and costs over time could lead to questions concerning access to long-term care and monitoring among the autism population. This is especially striking when considering the important uptake and use of psychoactive medications, with antipsychotics generating most of the costs. According to published guidance, monitoring of the efficacy of and tolerance to antipsychotic treatment should be performed within four to six weeks after initiation³⁶ and every three months thereafter³⁷. The decrease in follow-up psychiatric physician visits recorded in this study suggests that this may not always be the case. It is possible however that monitoring of autism related symptoms and medications could still be done by physicians without being tracked as a psychiatric visit in the RAMQ database.

Psychoactive medication use was common in our study and increased in the years following diagnosis, especially in children. Previous studies show that age positively correlates with medication use in AS.^{38,39} The observed increase contrasts with the paucity of randomized, placebo-controlled studies evaluating the safety and efficacy of medications in several of these drug classes in autistic children.⁴⁰ The higher costs of psychoactive medications with older age may suggest greater severity of the disorder, an increased comfort level of physicians to prescribe psychoactive drugs of certain classes, a lack of alternative treatment options as autistic individuals age, or a tendency to add medications rather than replacing them.

Among the different psychoactive drug classes used, antipsychotics generated the highest drug costs in our study, similar to published US findings¹⁰. It is not surprising that 85% of antipsychotic dispensations were for atypical antipsychotics. Although not approved in Canada, only two medications, risperidone and aripiprazole both atypical antipsychotics, have received approval from the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of aggression and irritability in AS.^{36,41} However, according to the most recent NICE guidelines, these agents should not be used to manage the core features of AS because the risks outweigh the benefits.³⁵ Youths treated with atypical antipsychotics have a greater risk of developing extrapyramidal symptoms, withdrawal dyskinesia, prolactin-related adverse effects, dyslipidemia, and weight gain than adults.³⁷ Although our study predates publication of the NICE guidelines, we are not aware of any major changes in the Quebec healthcare system or epidemiological profile of the Quebec ASD population to suggest that the data collected and associated findings would not still be relevant to the current reality of how services are provided and utilized. There is an urgent need to determine the long-term risk-benefit profile and cost-effectiveness of atypical antipsychotics in this vulnerable population, given the high and consistent rate of their use throughout this study and the high associated costs.

Our study builds on previous literature in which higher rates of psychiatry service use were observed for autistic youths with comorbid mental health diagnoses⁸ and higher costs associated with age^{11,12}. The observed consistent increase in cost associated with social assistance throughout follow-up contrasts with published US data where expenditures increased with revenue.¹² As the public RAMQ drug plan excludes individuals with private drug insurance, those benefiting from social assistance may be over-represented in our sample,

which may explain this difference. However, social assistance was not a predictor of cost in our sensitivity analysis that imputed missing data for the 2,989 individuals present at cohort entry. This analysis might correct for this overrepresentation of people on social assistance, which would be even more pronounced among the 1,227 individuals with a full 5-year follow-up period. In addition to these aggravating factors, we found that psychoactive drug use prior to the ASD diagnosis was also associated with greater use of psychiatric services and the associated costs during the follow-up years. Our study suggests that those who were already using psychoactive medications in the year prior to the ASD diagnosis may have presented greater impairment, resulting in increased costs relative to non-users. Results of our sensitivity analysis were also aligned with this finding.

One strength of this study is that it provides data for a large number of ASD individuals over many years of follow-up, thus enabling longitudinal analysis of newly diagnosed cases. Nonetheless, our population-based study has some limitations inherent to the analysis of administrative databases. First, the diagnostic information in the RAMQ administrative database was not validated for ASD. The sampling methodology used for this study did not allow for prevalence calculations. A published study using 2010 data from the RAMQ based on the ICD-9 code 299.X has reported the prevalence of ASD to be 0.64% in two- to 12-year-old children and 0.60% in adolescents.⁴² The requirement of two or more diagnostic codes in our study should have limited the potential for misclassification²³ which was, however, still possible. Second, although the RAMQ databases provide usage and cost data on medical services paid on a fee for service basis provided by physicians, accuracy of diagnostic codes is dependent on physician billing practices. Also, other healthcare related costs, such as over the counter medications and allied health practitioners are not taken into account. Furthermore, remuneration for most psychiatrists in Quebec is split between fixed salary (hospital) and claims-based services. For example, in 2004, 56.5% of the cost of medical services charged to the RAMQ was attributable to a combination of fixed salary and claim-based honorarium for psychiatrists, compared to 21.0% for all physicians.⁴² Also, follow-up that could have been carried out in hospitalized individuals could not be accounted for. Consequently, some psychiatric medical visits may not have been accounted for in the RAMQ databases. Moreover, hospitalization costs were derived from yearly publications issued by the MSSS, which represent provincial averages for pediatric hospitalizations, not

those specifically related to autism or individuals older than 18 years of age. Also, the study straddled a 12-year timespan. Thus, changes in psychiatric healthcare use and costs may have been influenced by cohort effects. As mentioned previously, a final limitation is that this study excluded autistic individuals with private drug insurance, which may have caused selection bias, as those individuals may use expensive non-drug therapeutic approaches more frequently, leading to differential drug use.

Conclusion

This study reports important findings, despite its limitations. The use and costs of psychiatric medical visits and hospitalizations decreased over 5 years, whereas psychoactive drug use and costs rose consistently, with antipsychotics accounting for more than half of the expenditures. This pattern among autistic individuals in the years following diagnosis raises questions concerning access to long-term healthcare for this life-long condition. Our study highlights the need for real-life, long-term cost-effectiveness studies of the various, often costly and/or limited, services offered to this population in combination with or in comparison to medical treatment. This would allow a better understanding of their impact on healthcare, as well as on the quality of life, of autistic individuals and their families.

Acknowledgements : We thank collaborators from the Régie de l'assurance maladie du Québec for assistance with the data. We are grateful to the Commission d'accès à l'information du Québec for authorizing the study. Drs. Perreault and Mottron have a National Research Award from the Fonds de recherche du Québec-Santé. Dr. Presse has a postdoctoral fellowship from the Canadian Institutes for Health Research. Mr. Dorais served as the statistical expert for this research.

Funding : This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Disclosure : Drs. Perreault, Mottron, Tarride, and Mr. Dorais report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest. Ms. Croteau is employed by Pfizer Canada and has

direct ownership of stock from Pfizer Inc. This manuscript was prepared as part of Ms Croteau's studies towards a PhD degree from University of Montreal.

Figures and tables

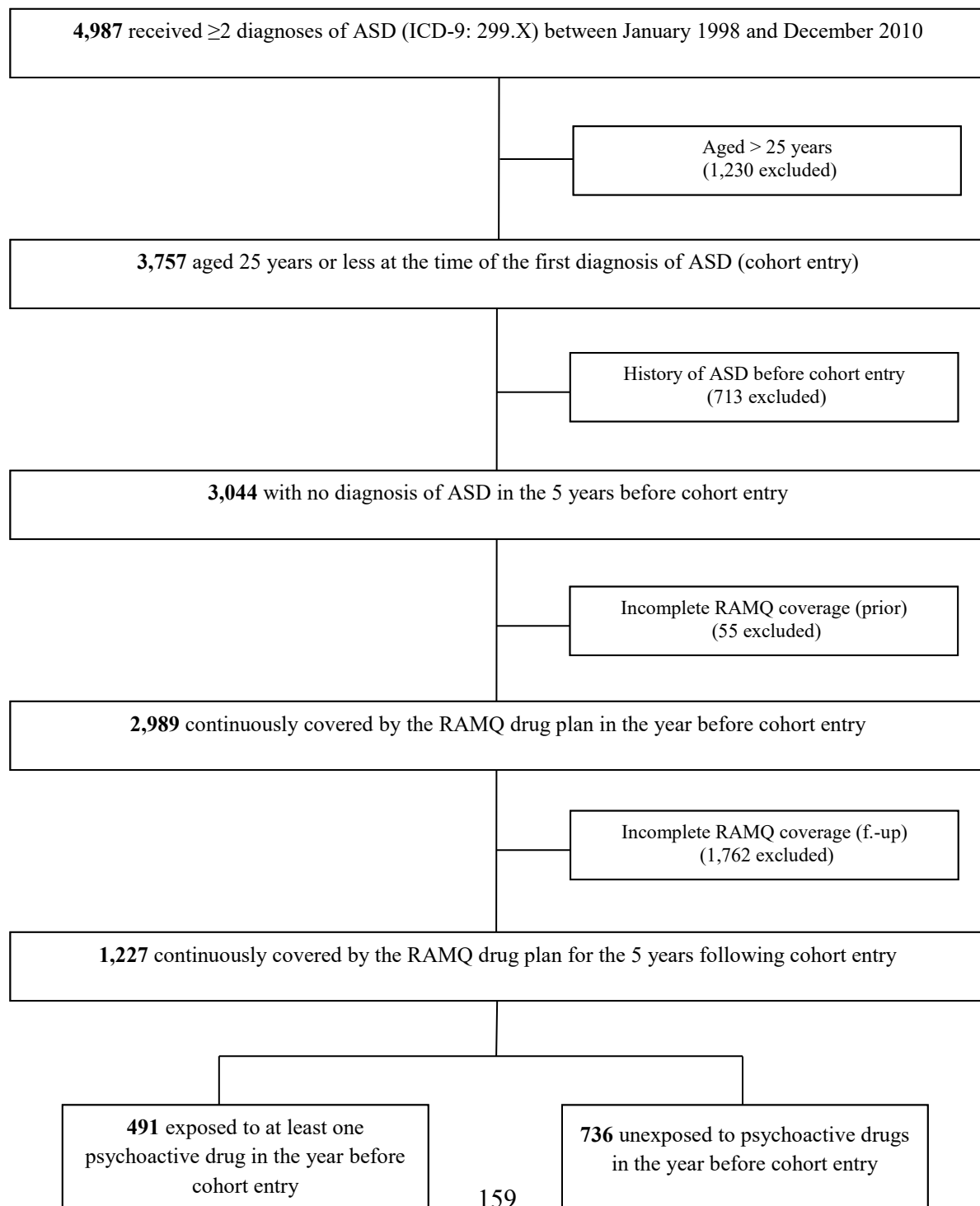
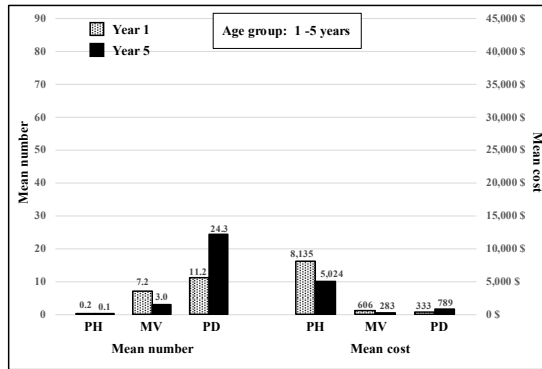


Figure 1. Flowchart of sample selection for the analysis of psychoactive medication use in incident cases of ASD among individuals covered by the RAMQ public drug insurance plan.

Exposed to psychoactive drugs in the year before cohort entry
(n=491)



Unexposed to psychoactive drugs in the year before cohort entry
(n=736)

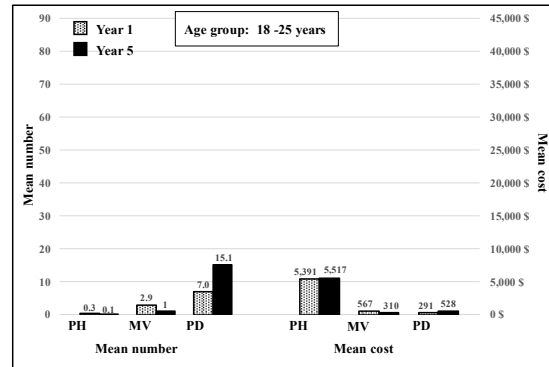
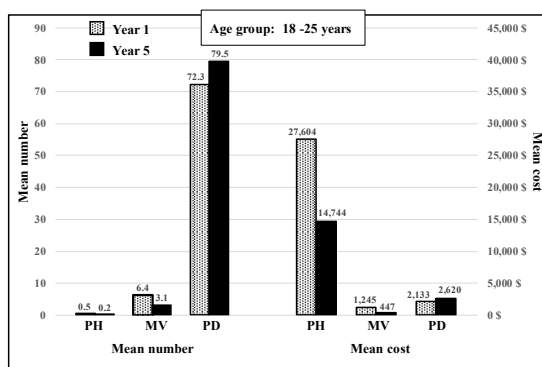
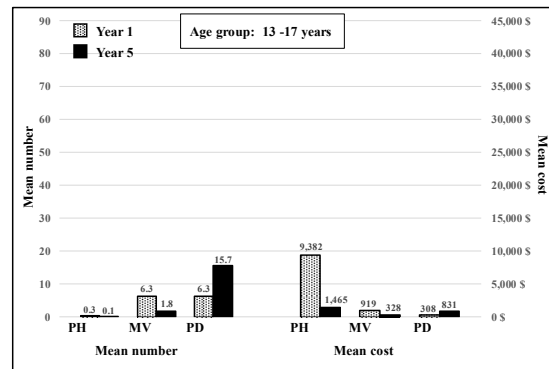
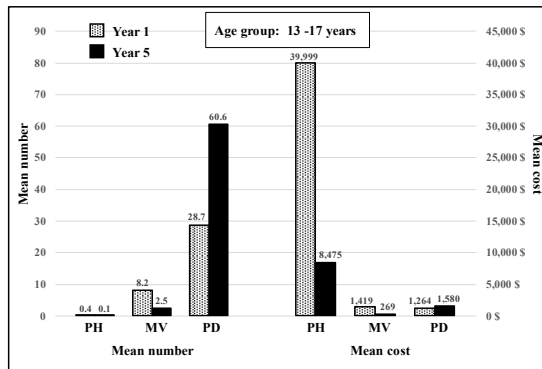
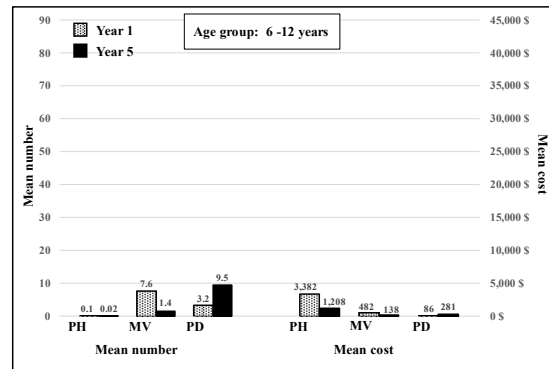
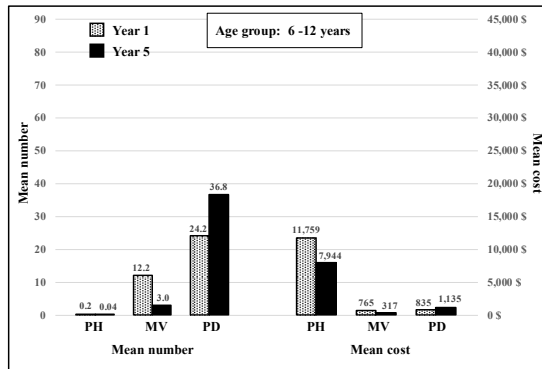
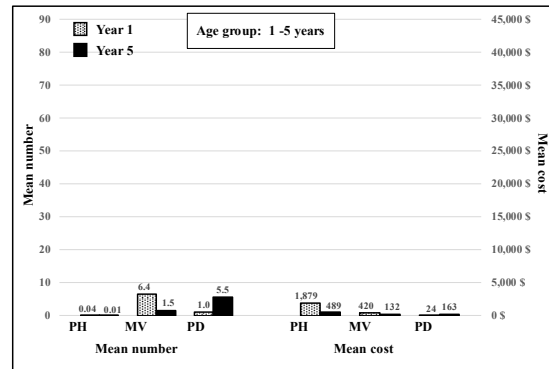


Figure 2. Mean psychiatric healthcare utilization and related cost (by age group at years 1 and 5 of the follow-up) according to the exposure to psychoactive drugs in the year prior to cohort entry

PH: psychiatric hospitalization ; MV: psychiatric medical visit (general practitioner and specialist) ; PD: psychoactive drug dispensation

Table 1. Demographic and clinical characteristics of incident cases of ASD at cohort entry (n=1,227)

	Age group											
	1 - 5 years			6 - 12 years			13 - 17 years			18 - 25 years		
	All (n=550)	Users of psych. drugs (n=94)	Non-users (n=456)	All (n=358)	Users of psych. drugs (n=185)	Non-users (n=173)	All (n=140)	Users of psych. drugs (n=81)	Non-users (n=59)	All (n=179)	Users of psych. drugs (n=131)	Non-users (n=48)
Male — %	80.9	80.9	80.9	80.5	80.5	80.4	80.0	80.3	79.7	78.2	80.2	71.9
Urban — %	87.8	88.3	87.7	80.5	77.8	83.2	82.9	81.5	84.8	82.7	85.5	75.0
Social assistance — %	45.3	53.2	43.6	37.2	40.5	33.5	37.9	40.7	33.9	94.4	94.7	93.8
Subjects receiving social assistance — %	0	0	0	0.3	0	0.6	2.1	3.7	0	89.9	91.6	85.4
Parents of subjects receiving social assistance — %	45.3	53.2	43.6	36.9	40.5	32.9	35.7	37.0	33.9	4.5	3.1	8.3
Number of visits in the year before cohort entry — mean ± SD	2.1 ± 2.6	2.3 ± 3.0	2.0 ± 2.5	1.1 ± 2.1	1.1 ± 1.8	1.3 ± 2.3	1.3 ± 2.2	1.3 ± 2.4	1.3 ± 1.9	1.7 ± 2.2	1.8 ± 2.3	1.2 ± 1.7*
General practitioner	5.9 ± 7.2	8.1 ± 8.5	5.4 ± 6.8*	5.8 ± 10.9	8.0 ± 12.6	3.5 ± 8.2*	3.9 ± 4.8	5.5 ± 5.5	1.8 ± 2.4*	3.5 ± 5.5	4.7 ± 6.0	1.4 ± 2.6*
Specialist												
Hospitalization in the year before cohort entry												
Mean number per patient ± SD	0.2 ± 0.6	0.4 ± 0.8	0.2 ± 0.5*	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.6	0.1 ± 0.3*	0.3 ± 0.8	0.4 ± 0.9	0.1 ± 0.4*	0.3 ± 0.7	0.4 ± 0.8	0.02 ± 0.1*
At least 1 hospitalization — %	17.3	28.7	14.9*	12.6	17.3	7.5*	15.0	23.5	3.4*	20.1	26.7	2.1*
Length of stay (days) — median (Q1 - Q3)	1.0 (1.0 - 3.0)	108 (1.0 - 5.0)	1.0 (1.0 - 2.0)	1.0 (1.0 - 7.5)	2.3 (1.0 - 27.5)	1.0 (1.0 - 1.0)*	9.0 (1.0 - 24.8)	9.0 (1.0 - 28.3)	6.0 (3.5 - 8.5)	12.0 (2.3 - 27.0)	12.0 (2.0 - 27.0)	11.0 (1.0 - 11.0)
Other neuro-psychiatric disorder in the year before cohort entry — %	50.0	73.4	45.2*	56.7	76.8	35.3*	53.6	72.8	27.1*	61.5	69.5	39.6*
Schizophrenia	0.2	0.0	0.2	0.8	1.6	0.0	6.4	9.9	1.7	17.9	22.1	6.3*
Mood disorders	0.2	0.0	0.2	1.7	2.7	0.6	10.0	13.6	5.1	14.5	19.1	2.1*
Anxiety disorders	4.9	8.5	4.2	14.8	21.1	8.1*	25.7	35.8	11.9*	26.3	30.5	14.6*
Conduct disorders	6.9	13.8	5.5*	15.9	23.2	8.1*	12.1	13.6	10.2	5.0	6.9	0.0
ADHD	10.6	23.4	7.9*	22.4	36.2	7.5*	12.1	18.5	3.4*	3.4	3.1	4.2
Delays in development	33.8	39.4	32.7	16.8	18.9	14.5	7.9	11.1	3.4	3.4	3.8	2.1
Intellectual disability	3.5	6.4	2.9	4.2	6.5	1.7*	7.9	11.1	3.4	20.7	21.4	18.8
Epilepsy	4.4	17.0	1.8*	5.0	9.2	0.6*	10.0	17.3	0.0*	8.4	10.7	2.1

ASD = Autism spectrum disorder; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = Standard Deviation; ADHD = Attention-Deficit Hyperactivity Disorder.

The use of psychoactive drugs was defined as at least one psychoactive drug within the year before cohort entry.

* p < 0.05 between users and non-users of psychoactive drugs.

Table 2. Mean psychiatric healthcare utilization and related cost per individual during the follow-up for entire cohort (n=1,227)

	Follow-up		
	Year 1	Year 5	p-value
Psychiatric hospitalization			
Number (per individual)	0.2 ± 0.6	0.1 ± 0.3	<0.0001
Cost (per individual)	9,820 ± 47,003 \$	4,628 ± 39,600 \$	<0.0001
Total cost (all individuals)	12,050,311 \$	5,679,070 \$	-
Psychiatric medical visit * (GP and specialist)			
Number (per individual)	7.5 ± 14.6	2.1 ± 4.2	<0.0001
Cost (per individual)	679 ± 1,306 \$	231 ± 626 \$	<0.0001
Total cost (all individuals)	832,779 \$	283,649 \$	-
Psychoactive drug dispensation			
Number (per individual)	16.0 ± 60.9	25.2 ± 54.9	<0.0001
Cost (per individual)	510 ± 1,227 \$	776 ± 1,532 \$	<0.0001
Total cost (all individuals)	625,519 \$	952,567 \$	-
Total of psychiatric healthcare cost (hospit. + medical + drug)			
Cost (per individual)	11,009 ± 47,850 \$	5,636 ± 39,922 \$	<0.0001
Total cost (all individuals)	13,508,609 \$	6,915,287 \$	-

Results are shown as mean ± standard deviation.

* Includes outpatient and emergency room visits to general practitioner (GP) and specialist.

Table 3. Predictors of psychiatric hospitalizations, medical visits and psychoactive drug use

	Psychiatric hospitalizations			Psychiatric medical visits			Psychoactive drug use				
	Follow-up			Follow-up			Follow-up				
	Year 1	95% CI	OR	Year 5	95% CI	OR	Year 1	95% CI	OR	Year 5	95% CI
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR
Age group (year)											
	1 - 5	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
	6 - 12	1.31 (0.74 - 2.34)	1.56 (0.56 - 4.31)	0.38 (0.11 - 1.38)	0.90 (0.67 - 1.20)	2.69 (1.89 - 3.82) †	2.69 (1.89 - 3.82) †	1.23 (0.90 - 1.68)	2.69 (1.89 - 3.82) †	1.23 (0.90 - 1.68)	
	13 - 17	3.95 (2.14 - 7.28) †	3.66 (1.05 - 12.78) †	0.26 (0.06 - 1.02)	0.98 (0.64 - 1.50)	5.55 (3.34 - 9.24) †	5.55 (3.34 - 9.24) †	2.95 (1.82 - 4.79) †	5.55 (3.34 - 9.24) †	2.95 (1.82 - 4.79) †	
18 - 25	5.06 (2.69 - 9.52) †	7.47 (2.39 - 23.36) †	0.28 (0.07 - 1.10)	0.91 (0.60 - 1.38)	5.41 (3.18 - 9.21) †	5.41 (3.18 - 9.21) †	2.14 (1.34 - 3.41) †	5.41 (3.18 - 9.21) †	2.14 (1.34 - 3.41) †		
Male	0.68 (0.44 - 1.07)	1.00 (0.46 - 2.15)	1.46 (0.56 - 3.79)	0.93 (0.70 - 1.24)	1.34 (0.92 - 1.95)	1.08 (0.78 - 1.48)					
Urban	0.84 (0.51 - 1.39)	0.38 (0.17 - 0.87)	1.56 (0.56 - 4.33)	1.17 (0.77 - 1.76)	0.92 (0.61 - 1.41)	1.09 (0.69 - 1.72)					
Social assistance	0.71 (0.44 - 1.12)	0.64 (0.26 - 1.58)	0.47 (0.17 - 1.29)	0.94 (0.72 - 1.23)	1.15 (0.84 - 1.59)	1.20 (0.90 - 1.60)					
Use of psychoactive drugs in the year prior to cohort entry	1.68 (1.06 - 2.66) †	2.06 (0.93 - 4.58)	0.48 (0.19 - 1.24)	2.13 (1.61 - 2.81) †	12.61 (9.00 - 17.67) †	5.89 (4.34 - 7.99) †					
Other neuro-psychiatric disorders in the year prior to cohort entry	2.29 (1.46 - 3.59) †	3.06 (1.35 - 6.92) †	4.51 (1.74 - 11.70) †	1.25 (0.98 - 1.60)	1.95 (1.43 - 2.66) †	1.24 (0.95 - 1.62)					

OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval

† p-value < 0.05

Table 4. Predictors of psychiatric healthcare cost during the follow-up

	Follow-up			
	Year 1		Year 5	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Age group (year)				
1 - 5	1.00	(reference)	1.00	(reference)
6 - 12	1.97	(1.52- 2.57) †	1.83	(1.32 - 2.54) †
13 - 17	6.01	(4.30 - 8.41) †	1.36	(0.95 - 1.96)
18 - 25	2.96	(2.12 - 4.13) †	1.80	(1.26 - 2.59) †
Male	0.63	(0.48 - 0.82) †	1.15	(0.85 - 1.54)
Urban	0.96	(0.70 - 1.32)	0.61	(0.43 - 0.87) †
Social assistance	1.72	(1.39 - 2.12) †	2.36	(1.80 - 3.09) †
Use of psychoactive drugs in the year prior to cohort entry	3.14	(2.48 - 3.98) †	1.71	(1.32 - 2.22) †
Other neuro-psychiatric disorders in the year prior to cohort entry	2.13	(1.70 - 2.68) †	2.11	(1.59 - 2.81) †

† p-value < 0.05

OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval

Table S1.1. Mean psychiatric healthcare utilization and related cost per patient by age group among individuals exposed to psychoactive drugs (n=491) in the year before cohort entry

	Age group					
	1 - 5 years		6 - 12 years		13 - 17 years	
	Year 1	Follow-up Year 5	Year 1	Follow-up Year 5	Year 1	Follow-up Year 5
Psychiatric hospitalization						
Number	0.18 ± 0.66	0.05 ± 0.23	0.15 ± 0.41	0.04 ± 0.20 †	0.37 ± 0.89	0.05 ± 0.22 †
Cost	8,135 ± 36,193 \$	5,024 ± 30,615 \$	11,759 ± 52,564 \$	7,944 ± 65,863 \$ †	39,999 ± 120,426 \$	8,475 ± 63,722 \$ †
Psychiatric medical visit (GP and specialist)						
Number	7.2 ± 8.9	3.0 ± 3.9 †	12.2 ± 21.6	3.0 ± 4.9 †	8.2 ± 10.1	2.5 ± 2.8 †
Cost	606 ± 729 \$	283 ± 462 \$ †	765 ± 1,038 \$	317 ± 694 \$ †	1,419 ± 2,347 \$	269 ± 487 \$ †
Psychoactive drug dispensation						
Number	11.2 ± 18.8	24.3 ± 34.2 †	24.2 ± 30.5	36.8 ± 62.1 †	28.7 ± 40.0	60.6 ± 82.5 †
Cost	333 ± 557 \$	789 ± 1,275 \$ †	835 ± 1,139 \$	1,135 ± 1,282 \$ †	1,264 ± 1,098 \$	1,580 ± 1,587 \$
Class						
Anticonvulsivant						
Number	3.1 ± 10.3	5.4 ± 14.8 †	2.8 ± 7.4	6.2 ± 17.2 †	6.5 ± 12.2	11.6 ± 25.7
Cost	120 ± 464 \$	176 ± 547 \$	90 ± 279 \$	154 ± 446 \$ †	210 ± 402 \$	242 ± 536 \$
Antipsychotic						
Number	2.5 ± 4.9	6.7 ± 15.6 †	8.9 ± 16.5	12.7 ± 28.7	11.7 ± 24.2	28.5 ± 46.4 †
Cost	123 ± 295 \$	293 ± 1,020 \$	473 ± 945 \$	468 ± 833 \$	794 ± 922 \$	998 ± 1,370 \$
Antidepressant						
Number	0.2 ± 0.9	1.6 ± 4.8 †	1.6 ± 5.9	3.8 ± 14.4	3.8 ± 8.0	8.2 ± 17.6
Cost	5 ± 24 \$	29 ± 82 \$ †	34 ± 115 \$	59 ± 164 \$	125 ± 217 \$	157 ± 303 \$
Anxiolytic						
Number	0.6 ± 1.9	1.0 ± 6.2	1.1 ± 5.0	1.4 ± 6.5	0.7 ± 2.7	2.7 ± 10.3
Cost	8 ± 20 \$	9 ± 40 \$	24 ± 121 \$	19 ± 77 \$	5 ± 21 \$	23 ± 103 \$
ADHD drug						
Number	4.8 ± 10.7	9.3 ± 18.4 †	8.7 ± 12.4	10.4 ± 20.5	3.5 ± 6.8	4.6 ± 15.0
Cost	77 ± 150 \$	282 ± 523 \$ †	207 ± 292 \$	423 ± 689 \$ †	113 ± 231 \$	136 ± 409 \$
Lithium						
Number	0	0	0	0.6 ± 7.6	0.1 ± 1.3	1.8 ± 11.3
Cost	0 \$	0 \$	0 \$	3 ± 45 \$	1 ± 9 \$	9 ± 58 \$
Anticholinergic						
Number	0.01 ± 0.10	0.06 ± 0.62	1.1 ± 5.1	1.5 ± 7.6	2.2 ± 7.6	2.5 ± 10.2
Cost	0.1 ± 0.8 \$	0.5 ± 4.8 \$	7 ± 30 \$	9 ± 40 \$	15 ± 43 \$	16 ± 56 \$

* Results are shown as mean ± standard deviation.

† Significant difference compared to year 1 of follow-up.

GP: General Practitioner.

Table S1.2. Mean psychiatric healthcare utilization and related cost per patient by age group among individuals unexposed to psychoactive drugs (n=736) in the year before cohort entry

	Age group					
	1 - 5 years		6 - 12 years		13 - 17 years	
	Year 1	Follow-up Year 5	Year 1	Follow-up Year 5	Year 1	Follow-up Year 5
Psychiatric hospitalization						
Number	0.04 ± 0.21	0.01 ± 0.15 †	0.06 ± 0.30	0.02 ± 0.19 †	0.25 ± 0.58	0.07 ± 0.31 †
Cost	1,879 ± 18,060 \$	489 ± 10,216 †	3,382 ± 19,984 \$	1,208 ± 13,068 \$	9,382 ± 27,591 \$	1,465 ± 8,707 \$ †
Psychiatric medical visit (GP and specialist)						
Number	6.4 ± 13.1	1.5 ± 4.4 †	7.6 ± 19.0	1.4 ± 2.4 †	6.3 ± 6.3	1.8 ± 3.6 †
Cost	420 ± 622 \$	132 ± 359 \$ †	482 ± 784 \$	138 ± 292 \$ †	919 ± 1,206 \$	328 ± 1,149 \$ †
Psychoactive drug dispensation						
Number	1.0 ± 3.1	5.5 ± 13.5 †	3.2 ± 10.1	9.5 ± 29.4 †	6.3 ± 9.7	15.7 ± 21.2 †
Cost	24 ± 98 \$	163 ± 394 \$ †	86 ± 248 \$	281 ± 571 \$ †	308 ± 844 \$	831 ± 1,604 \$ †
Class						
Anticonvulsant						
Number	0.1 ± 1.2	0.5 ± 3.1 †	0.1 ± 0.8	1.1 ± 6.2 †	0.4 ± 2.4	2.1 ± 7.5 †
Cost	3 ± 29 \$	14 ± 105 \$ †	3 ± 36 \$	20 ± 98 \$ †	20 ± 145 \$	119 ± 484 \$
Antipsychotic						
Number	0.3 ± 1.5	1.7 ± 6.5 †	1.1 ± 4.9	3.0 ± 8.6 †	2.0 ± 4.7	6.0 ± 9.8
Cost	11 ± 72 \$	58 ± 197 \$ †	50 ± 182 \$	145 ± 413 \$ †	187 ± 800 \$	573 ± 1,313 \$ †
Antidepressant						
Number	0.1 ± 0.8	0.7 ± 3.8 †	0.3 ± 1.5	1.4 ± 9.0	1.7 ± 3.9	2.7 ± 5.3
Cost	2 ± 15 \$	11 ± 58 \$ †	6 ± 36 \$	24 ± 107 \$	61 ± 160 \$	91 ± 188 \$
Anxiolytic						
Number	0.1 ± 0.4	0.1 ± 0.7	0.1 ± 0.8	0.4 ± 3.9	0.5 ± 3.4	1.2 ± 4.9
Cost	2 ± 19 \$	2 ± 26 \$	1 ± 10 \$	2 ± 20 \$	6 ± 38 \$	9 ± 30 \$
ADHD drug						
Number	0.4 ± 1.8	2.2 ± 5.8 †	1.2 ± 4.6	1.8 ± 6.0	0.5 ± 2.3	0.5 ± 2.2
Cost	7 ± 31 \$	77 ± 265 \$ †	25 ± 102 \$	89 ± 296 \$ †	31 ± 177 \$	30 ± 151 \$
Lithium						
Number	0	0	0	0	0	0
Cost	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$
Anticholinergic						
Number	0.002 ± 0.047	0.024 ± 0.515	0.01 ± 0.15	0.08 ± 0.99	0.4 ± 2.6	0.5 ± 2.1
Cost	0.02 ± 0.43 \$	0.20 ± 4.28 \$	0.1 ± 1.2 \$	0.7 ± 9.4 \$	3 ± 22 \$	4 ± 20 \$
Year 1	0.25 ± 0.64	5,391 ± 14,325 \$	2.9 ± 2.8	567 ± 1,040 \$	7.0 ± 14.3	15.1 ± 25.9
Year 5	0.10 ± 0.37	5,517 ± 15,218 \$	310 ± 853 \$ †		291 ± 589 \$	528 ± 1,031 \$
Year 1	1.8 ± 7.2 \$	0.20 ± 0.85	1.8 ± 7.2 \$	0.04 ± 0.29	1.8 ± 7.2 \$	0.3 ± 2.3 \$
Year 5	0.04 ± 0.29	0.3 ± 2.3 \$				

* Results are shown as mean ± standard deviation.

† Significant difference compared to year 1 of follow-up.

GP: General Practitioner.

References

1. American Psychiatric Association. Autism Spectrum Disorder. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed., ed. Arlington, VA. American Psychiatric Publishing, 2013:50-59.
2. Lever AG, Geurts HM. Psychiatric co-occurring symptoms and disorders in young, middle-aged, and older adults with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2016;46:1916-1930.
3. National Institute for Health and Care Excellence. Autism: the management and support of children and young people on the autism spectrum. (Clinical guideline 170) 2013.
4. Mandell DS. Psychiatric hospitalization among children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2008;38:1059-1065.
5. Peacock G, Amendah D, Ouyang L, Grosse SD: Autism spectrum disorders and health care expenditures: The effects of co-occurring conditions. *J Dev Behav Pediatr* 2012;33:2-8.
6. Croen LA, Najjam DV, Ray GT et al. A comparison of health care utilization and costs of children with and without autism spectrum disorders in a large group-model health plan. *Pediatrics* 2006;118:e1203-e1211
7. Mandell DS. Psychiatric hospitalization among children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2008;38:1059-1065.
8. Cummings JR, Lynch FL, Rust KC et al. Health services utilization among children with and without autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2016;46:910-920.
9. Logan SL, Nicholas JS, Carpenter LA, et al. High prescription drug use and associated costs among Medicaid-eligible children with autism spectrum disorders identified by a population-based surveillance network. *Ann Epidemiol* 2012;22(1):1-8.

10. Khanna R, Jariwala K, West-Strum D. Use and cost of psychotropic drugs among recipients with autism in a state Medicaid fee-for-service programme. *J Intellect Disabil Res* 2013;57:161-171.
11. Cidav Z, Lawer L, Marcus SC, Mandell DS. Age-related variation in health service use and associated expenditures among children with autism. *J Autism Dev Disord* 2013;43:924-931.
12. Wang L, Mandell DS, Lawer L et al. Healthcare service use and costs for autism spectrum disorder: a comparison between Medicaid and private insurance. *J Autism Dev Disord* 2013;43:1057-1064.
13. Wang L, Leslie DL. Health care expenditures for children with autism spectrum disorders in Medicaid. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:1165-1171.
14. Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010. Prevalence of autism spectrum disorders among children aged 8 years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010. *Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries/CDC* 2014;63(SS02):1-21.
15. Lazoff T, Zhong L, Piperni T et al. Prevalence of pervasive developmental disorders among children at the English Montreal School Board. *Can J Psychiatry* 2010;55:715-720.
16. Ouellette-Kuntz H, Coe H, Lam M et al. The changing prevalence of autism in three regions of Canada. *J Autism Dev Disord* 2014;44(1):120-136.
17. Taylor B, Jick H, MacLaughlin D. Prevalence and incidence rates of autism in the UK: time trend from 2004-2010 in children aged 8 years. *BMJ Open* 2013;3(10):e003219.
18. World Health Organization International classification of diseases. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and cause of death. 9th revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1977;PHS 80-1260.

19. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Rapport annuel de gestion 2005-2006. Gouvernement of Quebec, 2006.
20. Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol* 2004;57(2):131-141.
21. Tamblyn R, Reid T, Mayo N et al. Using medical services claims to assess injuries in the elderly: sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. *J Clin Epidemiol* 2000;53:183-194.
22. World Health Organization International Classification of Diseases. Manual of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 9th revision (1977) and 10th revision (2004). Geneva, Switzerland.
23. Burke JP, Jain A, Yang W et al. Does a claim diagnosis of autism mean a true case? *Autism* 2014;18(3):321-330.
24. Croteau C, Motttron L, Dorais M, Perreault S. Increase in psychoactive drug prescriptions in the years following autism spectrum disorder (ASD) diagnosis: a population-based cohort study. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2017;24(3):e19-32.
25. American Society of Health Systems Pharmacist. *AHFS Drug Information*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2016.
26. Simoncelli M, Samson J, Bussi res JF et al. Cost-consequence analysis of nitisinone for treatment of tyrosinemia type I. *Can J Hosp Pharm* 2015;68:210-217.
27. Statistics Canada. Consumer Price Index, health and personal care, by province, CANSIM, table 326-0021 and catalogue nos. 62-001X and 62-010-X. 2015. Available at: <http://statcan.gc.ca/tables-tableaux/sum-som/l01/cst01/cpis01a-eng.htm>. [Accessed May 29, 2017].
28. Rombach I, Rivero-Arias O, Gray AM et al. The current practice of handling and reporting missing outcome data in eight widely used PROMs in RCT publications: a review of the current literature. *Qual Life Res* 2016;25(7):1613-1623.

29. Carpenter JR, Kenward MG. Multiple Imputation and its Application. 1st ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2013.
30. Nassar N, Dixon G, Bourke J et al. Autism spectrum disorders in young children: effect of changes in diagnostic practices. *Int J Epidemiol* 2009;38(5):1245-54.
31. Magiati I, Tay XW, Howlin P. Cognitive, language, social and behavioural outcomes in adults with autism spectrum disorders: a systematic review of longitudinal follow-up studies in adulthood. *Clin Psychol Rev* 2014;34(1):73-86.
32. Shattuck PT, Mailick Seltzer M, Greenberg JS et al. Change in autism symptoms and maladaptive behaviours in adolescents and adults with an autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2007;37:1735-1747.
33. Fecteau S, Mottron L, Berthiaume C, Burack JA. Developmental changes of autistic symptoms. *Autism* 2003;7:255-268.
34. Howlin P, Moss P. Adults with autism spectrum disorders. *Can J Psychiatry* 2012;57:275-83.
35. Mandell DS, Xie M, Morales KH, Lawer L, McCarthy M, Marcus SC. The interplay of outpatient services and psychiatric hospitalization among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:68-73.
36. Kendall T, Megnin-Viggars O, Gould N, et al. Management of autism in children and young people: summary of NICE and SCIE guidance. *BMJ* 2013;347:f4865.
37. Ameis SH, Corbett-Dick P, Cole L, Correll CU. Decision making and antipsychotic medication treatment for youth with autism spectrum disorders: applying guidelines in the real world. *J Clin Psychiatry* 2013;74:1022-1024.
38. Aman MG, Lam KSL, Van Bourgondien ME. Medication patterns in patients with autism: temporal, regional, and demographic influences. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005;15:116-126.

39. Esbensen AJ, Greenberg JS, Mailick Seltzer M, Aman MG. A longitudinal investigation of psychotropic and non-psychotropic medication use among adolescents and adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 2009;39:1339-1349.
40. Accordino RE, Kidd C, Politte LC, Henry CA, McDougale CJ. Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17:937-952.
41. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, et al. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI): Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2014;53:237-257.
42. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Portrait de l'usage des médicaments chez les enfants et les adolescents ayant reçu un diagnostic de trouble du spectre de l'autisme couverts par le régime public d'assurance médicaments. Portrait d'usage rédigé par Mélanie Turgeon, Éric Tremblay, Nicole Déry et Hélène Guay. Québec, Qc : INESSS; 2013.

Résultats additionnels

Les données suivantes portant sur l'analyse de sensibilité sont discutées dans l'article (data not shown), sans toutefois faire partie du manuscrit. Parmi les 2 989 individus présents à l'entrée de l'étude, 1 762 ont eu un suivi de 5 ans incomplet. Les raisons de perte au suivi étaient les suivantes: décès (0,5 %), désinscription au RPAM (38,3 %) et fin de la période d'étude (61,2 %). Les données manquantes lors du suivi pour ces individus au niveau des soins psychiatriques, médication psychoactive et coûts associés ont été imputés tel que décrit dans la méthodologie. Le tableau suivant présente le nombre d'individus pour lesquels l'information était disponible en fonction des années de suivi.

Information disponible en fonction des années de suivi

	À l'entrée dans la cohorte	1	2	Année de suivi 3	4	5
Nombre d'individus avec information <u>COMPLÈTE</u>	2 989	2 654	2 189	1 827	1 498	1 227
Proportion	100%	89%	73%	61%	50%	41%
Nombre d'individus avec information <u>INCOMPLÈTE</u>	0	335	800	1 162	1 491	1 762
Proportion	0%	11%	27%	39%	50%	59%

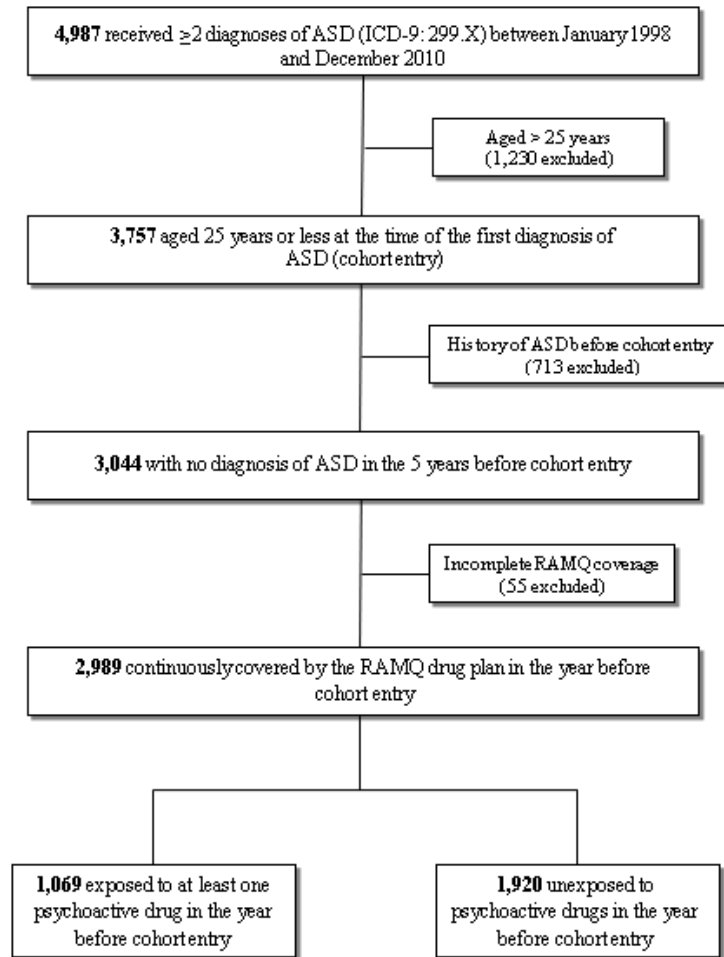
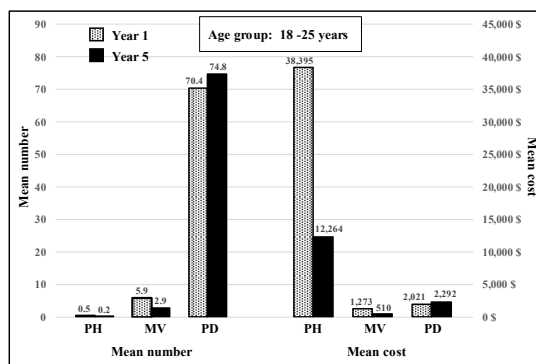
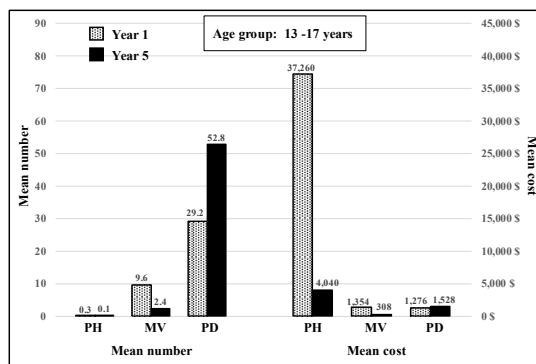
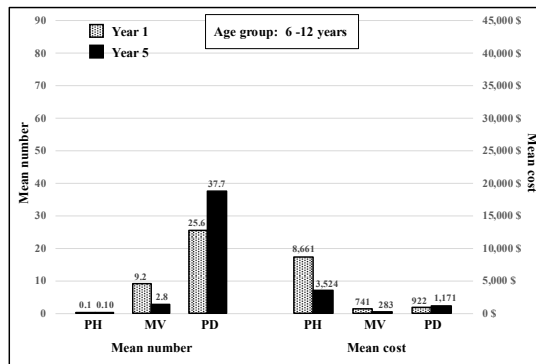
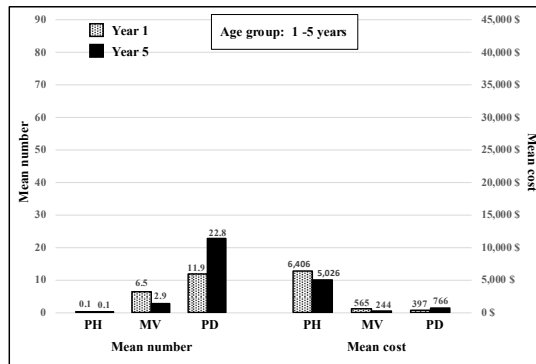


Figure 1. Flowchart of sample selection for the analysis of psychoactive medication use in incident cases of ASD among individuals covered by the RAMQ public drug insurance plan.

ASD: Autism spectrum disorder

Exposed to psychoactive drugs in the year before cohort entry
(n=1,069)



Unexposed to psychoactive drugs in the year before cohort entry
(n=1,920)

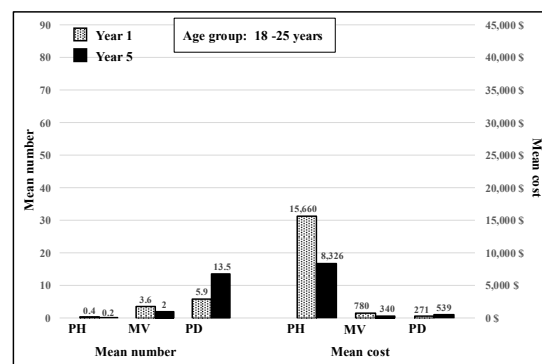
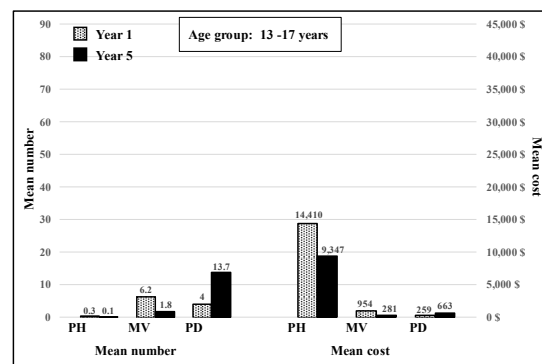
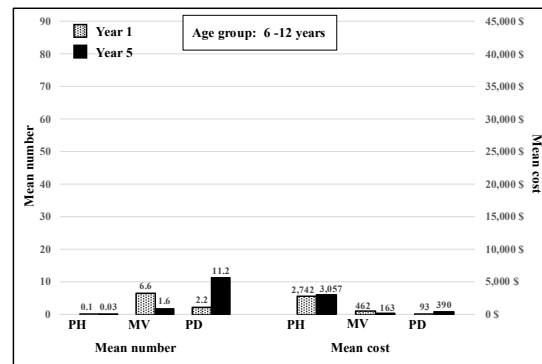
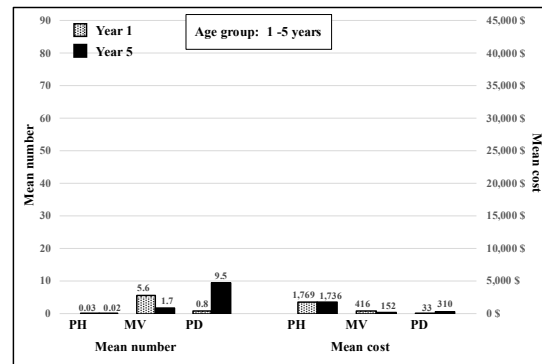


Figure 2. Mean psychiatric healthcare utilization and related cost (by age group at years 1 and 5 of the follow-up) according to the exposure to psychoactive drugs in the year prior to cohort entry

PH: psychiatric hospitalization ; MV: psychiatric medical visit (general practitioner and specialist) ; PD: psychoactive drug dispensation

Table 1. Demographic and clinical characteristics of incident cases of ASD at cohort entry (n=2,989)

	Age group											
	1 - 5 years			6 - 12 years			13 - 17 years			18 - 25 years		
	All (n=1,371)	Users of psych. drugs (n=173)	Non-users (n=1,198)	All (n=931)	Users of psych. drugs (n=455)	Non-users (n=476)	All (n=346)	Users of psych. drugs (n=201)	Non-users (n=145)	All (n=341)	Users of psych. drugs (n=240)	Non-users (n=101)
Male — %	80.7	81.5	80.6	81.4	81.3	81.5	79.8	79.1	80.7	75.4	77.1	71.3
Urban — %	93.3	91.9	93.5	89.6	88.1	91.0	91.0	89.6	93.1	89.4	90.4	87.1
Social assistance — %	43.0	48.6	42.2	34.5	36.9	32.1	32.4	33.8	30.3	38.9	30.0	36.1
Subjects receiving social assistance — %	0	0	0	0.1	0	0.2	1.5	2.5	0	85.1	87.5	79.2
Parents of subjects receiving social assistance — %	43.0	48.6	42.2	34.4	36.9	31.9	30.9	31.3	30.3	3.8	2.5	6.9
Number of visits in the year before cohort entry — mean ± SD	1.7 ± 2.5	1.9 ± 2.8	1.6 ± 2.4	1.1 ± 2.0	1.1 ± 2.1	1.1 ± 2.0	0.9 ± 1.7	0.9 ± 1.8	0.8 ± 1.5	1.5 ± 2.1	1.7 ± 2.3	1.0 ± 1.6*
General practitioner	5.1 ± 6.2	8.0 ± 8.0	4.7 ± 5.8*	5.4 ± 10.2	7.6 ± 12.7	3.3 ± 6.6*	4.1 ± 6.6	5.6 ± 8.0	2.0 ± 2.9*	4.0 ± 6.8	5.0 ± 7.8	1.5 ± 2.5*
Specialist												
Hospitalization in the year before cohort entry												
Mean number per patient ± SD	0.2 ± 0.6	0.5 ± 0.9	0.2 ± 0.5*	0.2 ± 0.5	0.2 ± 0.6	0.1 ± 0.4*	0.2 ± 0.7	0.3 ± 0.8	0.1 ± 0.3*	0.4 ± 0.9	0.5 ± 1.1	0.1 ± 0.3*
At least 1 hospitalization — %	16.8	27.8	15.2	12.4	16.7	8.2	13.6	20.9	3.5	22.6	28.8	7.9
Length of stay (days) — median (Q1 - Q3)	1.0 (1.0 - 2.0)	1.8 (1.0 - 4.0)	1.0 (1.0 - 2.0)*	1.0 (1.0 - 4.5)	1.4 (1.0 - 12.5)	1.0 (1.0 - 1.0)*	8.5 (1.8 - 28.3)	8.5 (1.0 - 28.0)	8.5 (8.0 - 46.0)	8.0 (2.7 - 23.5)	10.0 (3.0 - 23.5)	4.5 (1.0 - 19.5)
Other neuro-psychiatric disorder in the year before cohort entry — %	52.4	71.7	49.8*	58.7	76.7	41.4*	62.4	77.6	41.4*	57.8	66.3	38.6*
Schizophrenia	0.2	0.6	0.1	0.4	0.9	0.0	6.9	9.0	4.1	19.1	22.1	11.9*
Mood disorders	0.2	0.6	0.2	1.6	2.9	0.4*	10.1	11.4	8.3	18.2	22.1	8.9*
Anxiety disorders	4.5	10.4	3.6*	13.6	19.3	8.2*	24.3	30.9	15.2*	29.9	34.6	18.8*
Conduct disorders	6.9	15.0	5.7*	17.1	25.3	9.2*	14.2	19.9	6.2*	4.7	5.8	2.0
ADHD	9.7	22.5	7.9*	24.8	40.2	10.1*	16.2	24.9	4.1*	3.5	3.8	3.0
Delays in development	32.6	36.4	32.1	18.5	21.3	15.8*	11.9	13.9	9.0	2.4	2.9	1.0
Intellectual disability	3.1	5.8	2.8*	3.2	4.6	1.9*	4.6	7.0	1.4*	15.0	17.1	9.9
Epilepsy	3.0	17.3	0.9*	3.7	6.4	1.1*	5.8	10.0	0.0*	8.2	11.3	1.0*

ASD = Autism spectrum disorder; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = Standard Deviation; ADHD = Attention-Deficit Hyperactivity Disorder.

The use of psychoactive drugs was defined as at least one psychoactive drug within the year before cohort entry.

* p < 0.05 between users and non-users of psychoactive drugs.

Table 2. Mean psychiatric healthcare utilization and related cost per individual during the follow-up for entire cohort (n=2,989)

	Follow-up		
	Year 1	Year 5	p-value
Psychiatric hospitalization			
Number (per individual)	0.14 ± 0.52	0.05 ± 0.34	<0.0001
Cost (per individual)	9,651 ± 50,684 \$	4,001 ± 32,456 \$	<0.0001
Total cost (all individuals)	28,848,180 \$	11,959,310 \$	-
Psychiatric medical visit * (GP and specialist)			
Number (per individual)	6.6 ± 12.7	2.1 ± 4.5	<0.0001
Cost (per individual)	652 ± 1,290 \$	231 ± 637 \$	<0.0001
Total cost (all individuals)	1,947,762 \$	689,824 \$	-
Psychoactive drug dispensation			
Number (per individual)	13.3 ± 48.3	23.3 ± 53.4	<0.0001
Cost (per individual)	461 ± 1,224 \$	746 ± 1,497 \$	<0.0001
Total cost (all individuals)	1,377,765 \$	2,229,152 \$	-
Total of psychiatric healthcare cost (hospit. + medical + drug)			
Cost (per individual)	11,047 ± 53,464 \$	5,610 ± 36,523 \$	<0.0001
Total cost (all individuals)	32,173,707 \$	14,878,286 \$	-

Results are shown as mean ± standard deviation.

* Includes outpatient and emergency room visits to general practitioner (GP) and specialist.

Table 3. Predictors of psychiatric hospitalizations, medical visits and psychoactive drug use

	Psychiatric hospitalizations				Psychiatric medical visits				Psychoactive drug use			
	Year 1		Follow-up		Year 1		Follow-up		Year 1		Follow-up	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Age group (year)												
1 - 5	1.00	(reference)	1.00	(reference)	1.00	(reference)	1.00	(reference)	1.00	(reference)	1.00	(reference)
6 - 12	1.70	(1.12 - 2.58) †	1.49	(0.59 - 3.78)	0.27	(0.15 - 0.52) †	0.92	(0.70 - 1.20)	2.86	(2.27 - 3.60) †	1.33	(0.99 - 1.77)
13 - 17	6.13	(4.00 - 9.39) †	3.76	(1.33 - 10.65) †	0.19	(0.09 - 0.39) †	0.91	(0.62 - 1.33)	4.34	(3.13 - 6.01) †	2.33	(1.53 - 3.56) †
18 - 25	8.12	(5.22 - 12.64) †	8.05	(3.04 - 21.34) †	0.09	(0.05 - 0.19) †	0.92	(0.62 - 1.36)	5.72	(3.95 - 8.30) †	2.35	(1.52 - 3.62) †
Male	0.76	(0.56 - 1.04)	1.13	(0.56 - 2.26)	1.40	(0.88 - 2.23)	0.93	(0.71 - 1.23)	1.03	(0.80 - 1.33)	0.95	(0.70 - 1.27)
Urban	0.77	(0.49 - 1.19)	0.73	(0.39 - 1.84)	0.69	(0.30 - 1.62)	1.10	(0.74 - 1.63)	0.74	(0.52 - 1.08)	1.04	(0.68 - 1.61)
Social assistance	1.02	(0.76 - 1.37)	0.96	(0.44 - 2.09)	0.84	(0.52 - 1.34)	0.95	(0.74 - 1.22)	1.21	(0.91 - 1.44)	1.14	(0.87 - 1.49)
Use of psychoactive drugs in the year prior to cohort entry	1.54	(1.13 - 2.10) †	1.48	(0.76 - 2.87)	1.11	(0.69 - 1.77)	2.27	(1.74 - 2.96) †	19.18	(15.21 - 24.19) †	5.30	(3.99 - 7.03) †
Other neuro-psychiatric disorders in the year prior to cohort entry	2.21	(1.62 - 3.00) †	2.81	(1.41 - 5.62) †	1.90	(1.23 - 2.95) †	1.29	(1.02 - 1.61)	1.32	(1.07 - 3.62) †	1.18	(0.92 - 1.51)

OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval

† p-value < 0.05

Table 4. Predictors of psychiatric healthcare cost during the follow-up

	Follow-up			
	Year 1		Year 5	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Age group (year)				
1 - 5	1.00	(reference)	1.00	(reference)
6 - 12	1.69	(1.27 - 2.25) †	1.24	(0.77 - 2.01)
13 - 17	6.89	(5.06 - 9.38) †	1.14	(0.63 - 2.07)
18 - 25	5.37	(4.12 - 7.00) †	1.67	(0.98 - 2.77)
Male	0.73	(0.56 - 0.95) †	1.13	(0.67 - 1.91)
Urban	1.01	(0.73 - 1.40)	0.88	(0.56 - 1.39)
Social assistance	1.38	(0.98 - 1.73)	1.32	(0.82 - 2.11)
Use of psychoactive drugs in the year prior to cohort entry	3.01	(2.47 - 3.67) †	1.55	(1.01 - 2.49) †
Other neuro-psychiatric disorders in the year prior to cohort entry	1.30	(0.95 - 1.78)	1.40	(0.82 - 2.39)

† p-value < 0.05

OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval

Table S1.1. Mean psychiatric healthcare utilization and related cost per patient by age group among individuals exposed to psychoactive drugs (n=1,069) in the year before cohort entry

	Age group					
	1 - 5 years		6 - 12 years		13 - 17 years	
	Year 1	Follow-up Year 5	Year 1	Follow-up Year 5	Year 1	Follow-up Year 5
Psychiatric hospitalization						
Number	0.1 ± 0.5	0.1 ± 0.3		0.1 ± 0.3	0.3 ± 0.8	0.1 ± 0.3
Cost	6,406 ± 31,394 \$	5,026 ± 31,648 \$	8,661 ± 40,886 \$	3,524 ± 27,118 \$	37,260 ± 110,815 \$	4,040 ± 24,584 \$
					0.5 ± 1.1	0.2 ± 0.7
					38,395 ± 106,059 \$	12,264 ± 47,759 \$
Psychiatric medical visit (GP and specialist)						
Number	6.5 ± 8.1	2.9 ± 6.3	9.2 ± 15.4	2.8 ± 5.0	9.6 ± 18.7	2.4 ± 3.7
Cost	565 ± 709 \$	244 ± 502 \$	741 ± 1,252 \$	283 ± 596 \$	1,354 ± 2,450 \$	308 ± 590 \$
					5.9 ± 8.7	2.9 ± 5.1
					1,273 ± 2,448 \$	510 ± 1,199 \$
Psychoactive drug dispensation						
Number	11.9 ± 22.6	22.8 ± 40.5	25.6 ± 39.1	37.7 ± 57.5	29.2 ± 41.1	53.0 ± 69.8
Cost	397 ± 694 \$	766 ± 1,314 \$	922 ± 1,109 \$	1,171 ± 1,410 \$	1,276 ± 1,318 \$	1,528 ± 1,675 \$
					70.3 ± 133.3	75.0 ± 87.4
					2,021 ± 2,449 \$	2,292 ± 2,717 \$
Class						
Anticonvulsivant						
Number	3.4 ± 10.1	5.9 ± 16.5	2.1 ± 7.3	4.8 ± 16.5	4.6 ± 11.7	7.9 ± 21.1
Cost	135 ± 465 \$	181 ± 540 \$	78 ± 334 \$	130 ± 457 \$	138 ± 339 \$	178 ± 470 \$
					15.6 ± 34.2	18.9 ± 36.6
					308 ± 580 \$	407 ± 737 \$
Antipsychotic						
Number	2.5 ± 7.5	5.8 ± 17.3	8.0 ± 18.6	10.3 ± 25.1	11.4 ± 22.1	20.0 ± 36.4
Cost	115 ± 339 \$	273 ± 1,013 \$	329 ± 706 \$	395 ± 955 \$	675 ± 1,073 \$	802 ± 1,382 \$
					28.5 ± 63.7	27.2 ± 33.9
					1,359 ± 1,981 \$	1,497 ± 2,323 \$
Antidepressant						
Number	0.7 ± 5.4	2.0 ± 9.0	1.6 ± 6.3	3.3 ± 13.1	3.6 ± 9.6	6.4 ± 16.0
Cost	8 ± 51 \$	34 ± 132 \$	32 ± 114 \$	56 ± 177 \$	99 ± 208 \$	119 ± 260 \$
					10.6 ± 32.6	10.7 ± 21.6
					210 ± 428 \$	199 ± 351 \$
Anxiolytic						
Number	0.6 ± 2.1	1.0 ± 6.6	0.6 ± 3.5	1.2 ± 6.8	0.9 ± 5.0	1.9 ± 8.9
Cost	8 ± 27 \$	9 ± 51 \$	12 ± 83 \$	13 ± 69 \$	11 ± 71 \$	18 ± 84 \$
					5.9 ± 15.6	4.8 ± 14.0
					47 ± 107 \$	38 ± 104 \$
ADHD drug						
Number	4.7 ± 10.4	8.3 ± 17.6	11.6 ± 18.3	18.5 ± 28.4	6.6 ± 11.4	13.3 ± 25.1
Cost	133 ± 333 \$	299 ± 614 \$	458 ± 722 \$	815 ± 1,201 \$	342 ± 659 \$	603 ± 1,166 \$
					2.9 ± 11.7	4.5 ± 16.3
					52 ± 197 \$	122 ± 433 \$
Lithium						
Number	0	0	0	0.6 ± 8.3	0.1 ± 1.3	0.8 ± 8.1
Cost	0 \$	0 \$	0 \$	3 ± 45 \$	1 ± 8 \$	4 ± 42 \$
					1.2 ± 6.8	0.6 ± 8.3
					9 ± 47 \$	3 ± 41 \$
Anticholinergic						
Number	0.2 ± 2.7	0.2 ± 4.1	0.7 ± 4.6	1.0 ± 6.9	1.4 ± 6.3	1.5 ± 8.2
Cost	1 ± 15 \$	1 ± 21 \$	5 ± 26 \$	6 ± 36 \$	9 ± 35 \$	10 ± 44 \$
					4.8 ± 14.3	3.8 ± 12.7
					31 ± 95 \$	22 ± 64 \$

* Results are shown as mean ± standard deviation.

† Significant difference compared to year 1 of follow-up.

GP: General Practitioner.

Table S1.2. Mean psychiatric healthcare utilization and related cost per patient by age group among individuals unexposed to psychoactive drugs (n=1,920) in the year before cohort entry

	Age group					
	1 - 5 years		6 - 12 years		13 - 17 years	
	Year 1	Follow-up Year 5	Year 1	Follow-up Year 5	Year 1	Follow-up Year 5
Psychiatric hospitalization						
Number	0.03 ± 0.19	0.02 ± 0.24	0.05 ± 0.26	0.03 ± 0.28	0.3 ± 0.7	0.1 ± 0.3 †
Cost	1,769 ± 18,590 \$	1736 ± 22,985 \$	2,742 ± 22,143 \$	3,057 ± 31,168 \$	14,410 ± 46,175 \$	9,347 ± 72,145 \$
Psychiatric medical visit (GP and specialist)						
Number	5.6 ± 10.7	1.7 ± 4.4	6.6 ± 15.8	1.6 ± 3.5	6.2 ± 8.1	1.8 ± 3.8 †
Cost	416 ± 600 \$	152 ± 495 \$ †	462 ± 779 \$	163 ± 466 \$ †	954 ± 1,612 \$	281 ± 848 \$ †
Psychoactive drug dispensation						
Number	0.8 ± 13.5	9.5 ± 37.0 †	2.2 ± 16.6	11.2 ± 39.7 †	4.0 ± 18.0	13.7 ± 37.6 †
Cost	33 ± 252 \$	310 ± 985 \$ †	93 ± 321 \$	390 ± 1,026 \$ †	259 ± 752 \$	663 ± 1,440 \$ †
Class						
Anticonvulsivant						
Number	0.1 ± 3.0	1.5 ± 11.1	0.2 ± 2.9	1.7 ± 11.7	0.3 ± 3.5	2.3 ± 11.8
Cost	3 ± 55 \$	39 ± 273 \$	4 ± 57 \$	41 ± 272 \$	13 ± 110 \$	86 ± 403 \$
Antipsychotic						
Number	0.3 ± 5.9	3.9 ± 16.8 †	0.8 ± 6.4	4.2 ± 17.0 †	2.0 ± 7.5	6.3 ± 17.4 †
Cost	16 ± 195 \$	148 ± 772 \$	36 ± 222 \$	180 ± 799 \$	180 ± 692 \$	441 ± 1,181 \$ †
Antidepressant						
Number	0.1 ± 2.7	1.6 ± 9.2	0.2 ± 2.8	1.8 ± 10.5	1.0 ± 3.8	2.7 ± 9.7
Cost	2 ± 40 \$	27 ± 136 \$	6 ± 49 \$	32 ± 147 \$	39 ± 139 \$	69 ± 187 \$
Anxiolytic						
Number	0.1 ± 1.2	0.6 ± 5.4	0.1 ± 1.2	0.7 ± 5.9	0.3 ± 2.5	1.1 ± 6.2
Cost	1 ± 19 \$	6 ± 50 \$	1 ± 16 \$	6 ± 49 \$	3 ± 28 \$	9 ± 50 \$
ADHD drug						
Number	0.5 ± 3.1	2.3 ± 9.5 †	1.6 ± 5.1	2.8 ± 10.0	0.5 ± 3.0	1.6 ± 8.6
Cost	12 ± 95 \$	76 ± 319 \$ †	48 ± 181 \$	116 ± 371 \$ †	21 ± 142 \$	61 ± 283 \$
Lithium						
Number	0	0	0	0	0	0.3 ± 4.0
Cost	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$	0 \$	3 ± 31 \$
Anticholinergic						
Number	0.02 ± 1.27	0.29 ± 4.64	0.04 ± 1.24	0.28 ± 4.71	0.3 ± 2.3	0.5 ± 4.8
Cost	0.2 ± 8.7 \$	2.0 ± 24.0 \$	0.3 ± 8.5 \$	2.0 ± 24.7 \$	3 ± 19 \$	4 ± 27 \$

* Results are shown as mean ± standard deviation.

† Significant difference compared to year 1 of follow-up.

GP: General Practitioner.

7.3 Impact of psychoactive drug use on developing obesity among children and adolescents with autism spectrum diagnosis: a nested case-control study

Caroline Croteau¹; Leila Ben Amor²; Drigissa Ilies³; Laurent Motttron³; Jean-Eric Tarride^{4,5},
Marc Dorais⁶, Sylvie Perreault¹

1 Faculty of Pharmacy, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

2 Department of Psychiatry, CHU Sainte-Justine, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

3 Department of Psychiatry, Hôpital Rivière-des-Prairies, University of Montreal, Montreal, Quebec, Canada

4 Department of Health Research Methods, Evidence, and Impact, Faculty of Health Sciences, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

5 Program for Assessment of Technology in Health (PATH), Research Institute of St. Joseph's Hamilton, Hamilton, ON, Canada

6 StatSciences Inc., ND Ile-Perrot, Quebec, Canada

Correspondance :

Sylvie Perreault, BPharm, PhD,

Faculty of Pharmacy,

Sanofi Canada endowment Research Chair in Optimal Drug Use,

University of Montreal

PO Box 6128, Centre-Ville Station, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

Tel: (514) 343-6111 ext. 1-3149

Fax: (514) 343-6120

E-mail: sylvie.perreault@umontreal.ca

Abstract

Background: Obesity in children on the autism spectrum (AS) is becoming a significant health concern. The purpose of this study was to identify the predictors of obesity in a cohort of AS youths and to assess the impact of psychoactive medication use while exploring the second-generation antipsychotics (SGA) dose-response curve.

Study design: A nested cases-control study was conducted using Quebec public administrative databases. Subjects with AS under 18 years (≥ 2 diagnoses ICD-9: 299.X) were identified (Jan1993 - May2011). Cases were defined as subjects with an obesity diagnosis (ICD-9: 278.X) during the coverage period and matched to 10 controls for age, gender and follow-up duration. Potential risk factors for obesity (sociodemographic characteristics, other neuro-psychiatric conditions, psychoactive drugs use) were evaluated and analyzed using conditional logistic regression.

Results: From a cohort of 5,369 AS subjects we identified 135 obesity cases. Among the different risk factors only SGAs (RR:1.04 95%CI (1.01-1.07)) increased the probability of obesity in multivariate analysis. Exposure for ≥ 12 months increased significantly the likelihood of obesity (RR:2.01 95%CI (1.18-3.42)). Higher risk was observed with chlorpromazine equivalent daily doses ≥ 100 mg (RR:2.20 95%CI (1.00-4.84)). Among SGA users, concomitant antidepressants (per 30-day exposure) slightly increased the probability (RR:1.08 95%CI (1.01-1.15)).

Conclusions: Longer and higher SGA exposure increased the risk of obesity, which has to be considered in relation with the paucity of evidence supporting long-term psychoactive medication use in AS children. Results highlight the need to promote optimal use and interventions to mitigate metabolic side effects of SGAs in this population.

Introduction

Autism spectrum (AS), identified as “Autism spectrum disorder” (ASD) in the DSM-5, is a lifelong developmental condition defined by qualitative and quantitative alterations in social communication and interaction, and restricted and repetitive behavior, interests, or activities.¹ The prevalence of AS is increasing and was most recently estimated to be between 1% and 2% of all children.² Several physical and mental health co-morbidities also frequently accompany this condition.^{3,4} A number of studies have reported that children on the AS are at greater risk of developing obesity compared to their typically developing peers.^{5,6} Childhood obesity, which is defined as an age adjusted and gender specific body mass index at or over the 95th percentile^{6,7}, has been associated with detrimental health consequences such as type 2 diabetes and cardiovascular disease⁷⁻⁹. Furthermore, recent findings show that obesity may also affect cognitive function and increase the risk of developing dementia, or other cognitive impairments, later in life⁹⁻¹⁰. The increased risk seen in AS youths could significantly add to the public health burden associated with this life-long condition.^{11,12}

The etiology of obesity in AS is most probably multifactorial.^{4,11,13} Age and gender, have been shown to have an impact on the development of obesity in AS children.^{13,14} Although some of the associated factors may be similar to those seen in the general pediatric population, additional risks specific to AS may be at play.¹¹ These include genetic predisposition, unusual dietary patterns and reduced physical activity levels.^{4,11} Additionally, a number of co-occurring mental health conditions such as depression, anxiety, aggressiveness and attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) have also been associated with obesity.¹⁵ These various psychiatric comorbidities have been associated with extensive psychoactive medication use and polypharmacy in AS youths.^{16,17} The median prevalence of psychotropic drug use as reported by 39 studies is 45.7%¹⁶, which contrasts with the paucity of evidence supporting psychoactive medication use in children on the AS¹⁷. The medication classes commonly prescribed include antipsychotics, antidepressants, anticonvulsants, ADHD medications and anxiolytics/hypnotics, often used in combination.^{16,17}

The role of the different psychoactive medications used by AS youths in the development of obesity remains unclear. SGAs have been of particular interest since their

impact on body mass index has been previously documented in AS youths.^{18,19} In a number of studies using the Autism Treatment Network (ATN) registry,^{20,21} Western Australian Autism Biological Registry²², medical chart review²³ and US HealthCare System Research Patient Database Repository administrative database¹², no association between psychoactive medication use and obesity was found. However, a link was present in a study based on the US National Survey of Children's Health.²⁴ Use of SGAs was associated with greater odds of obesity in AS adolescents²⁵ and the risk of obesity increased with the number of psychoactive medications used¹⁴ in further studies using the ATN registry. Furthermore, taking various mood stabilizing medications almost doubled the odds of obesity in AS youth in a study based on the US Simons Simplex Community registry.²⁶ Regardless of their conclusions, all the previously mentioned studies were however limited in sample size and/or could not adjust for medication dosage or duration of use. Very few studies with comprehensive medication data have been published. A study based on a medical database from the US Military Health System using prescription level data for 27 765 AS children concluded however that those on mood stabilizers, antipsychotics, anticonvulsants and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) had increased odds of being diagnosed with obesity.²⁷ This last study however only adjusted for the presence of psychoactive polypharmacy.

With questions remaining on the factors involved in the development of obesity in AS children, our study had two aims. First, to identify the predictors of obesity in a sample of AS youths and second, to provide further evaluation of the impact of psychoactive medications on weight based on robust prescription level data. Here, we used a population-based nested case-control design among a cohort of young AS individuals to evaluate the link between obesity and factors such as socio-demographic characteristics, other neuro-psychiatric conditions, psychoactive drug use and polypharmacy while also exploring the SGA's dose-response curve.

Methods

Data sources and study sample

Data were obtained from the public health services programs for residents of Quebec, Canada, administered by the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Demographic

data in RAMQ databases include age, sex, demographic region, social assistance status and date of death. The RAMQ databases include claims for medical services such as outpatient, inpatient, and emergency room visits paid on a fee for service basis with an associated ICD-9 (International Classification of Diseases: 9th revision) diagnostic and procedure codes.²⁸⁻³⁰ Furthermore, the RAMQ databases provide information on medications and pharmaceutical services delivered to those covered by the public drug plan. Medications dispensed during hospitalization are not recorded in this database. The public drug plan covers approximately 43% of the Quebec population including individuals benefiting from social assistance, all residents aged 18 to 64 without access to a private drug plan with their children and people aged 65 and over.²⁹ The medication database has been validated for use in pharmaco-epidemiological studies.^{30,31}

AS individuals were identified from the medical services database by an algorithm requiring ≥ 2 diagnostic codes for ASD defined as ICD-9 code 299.X, recorded between January 1993 and May 2011. We included diagnostic codes repeated at least twice to reduce the risk of misclassification³² in our AS cohort.

Selection of Cases and Controls

A nested case-control design was chosen for this study. Cases were identified among the cohort of ASD individuals by the first diagnosis of obesity (ICD-9: 278.X) that occurred from the beginning of available data as provided by the RAMQ databases. The index date was defined as the date of the first obesity diagnosis which could occur before or after the ASD diagnosis. Each case was matched to 10 controls (ASD individuals without diagnosis of obesity) for age at the index date (± 1 year), gender, and duration of follow-up, using the risk set sampling method. Cases and controls of 18 years or more at index date, those not covered by the drug insurance plan for the two years prior to the index date, or exposed to corticosteroids for at least 14 days during two months or more within the two years before the index date, were excluded.

Exposure to psychoactive medication

Exposure to psychoactive drugs in the year before the index date was measured for cases and controls. Drug classes were categorized according to the American Hospital Formulary

System³³ and included anticonvulsants / mood stabilizers (including lithium), antipsychotics (first and second generation), antidepressants, anxiolytics, ADHD drugs (stimulants and atomoxetine). For those who were exposed, continuous exposure was assessed in the preceding years to calculate cumulative exposure prior to the index date. The retrospective follow-up period ended when a gap of 3 months or more without medication was observed. The 30-day periods of exposure for a given class were defined as the total number of exposed days during the retrospective follow-up period divided by 30. The medication possession ratio (MPR) was calculated by summing days of drug supplied and dividing by the length (days) of the follow-up period. The specific type of SGA antipsychotic dispensed was identified. Exposure to SGA was also stratified in categories in terms of duration (unexposed, <12 months, ≥12 months), daily chlorpromazine equivalent³⁴ dose (unexposed, <50 mg, 50-99 mg, ≥100 mg), and cumulative chlorpromazine equivalent³⁴ dose (unexposed, <50 g, 50-99 g, ≥100 g). A daily dose of 100 mg of chlorpromazine was considered equivalent to 5 mg of olanzapine, 75 mg of quetiapine and 2 mg of risperidone³⁴.

Finally, concomitant use of SGAs with antidepressants, anticonvulsants, or ADHD drugs was evaluated on the basis of 30-day periods. Concomitant use was defined as a period of at least 90 days of overlap between medication classes. A gap of 15 days was permitted between the last day of medication supply and the next fill date (gap of 7 days for the minimal period of 30 days) to account for imperfect adherence and short inpatient stays. The 90 day overlap period was retained since the most stringent definition.³⁵ Sensitivity analyses were done using minimal concomitant periods of 60 days.

Sociodemographic and clinical characteristics

We recorded gender, age, demographic region, and welfare status at the index date. Non-ASD neuropsychiatric disorders (ICD-9 295-298; 300-319; 345) diagnosed within the year preceding the index date were evaluated. These disorders included schizophrenia (ICD-9 295), mood disorders (ICD-9 296; 311), anxiety disorders (ICD-9 300), conduct disorders (ICD-9 312-313), ADHD (ICD-9 314), delays in development (ICD-9 315), intellectual disability (ICD-9 317-319) and epilepsy (ICD-9 345). The characteristics of cases stratified according to SGA exposure (unexposed, <12 months, ≥12 months) were evaluated.

Data analysis

Descriptive analyses of sociodemographic and clinical characteristics, as well as exposure to psychoactive drug classes, were conducted for cases (obesity) and controls (no obesity). We replicated these descriptive analyses among cases stratified in categories of SGA exposure (unexposed, <12 months, ≥ 12 months). Conditional logistic regressions were used to measure the association between obesity and sociodemographic/clinical characteristics as well as the exposure to psychoactive drug classes. Rate ratios (RR) and 95% confidence interval (CI) were calculated. The categories of duration of exposure to SGAs (unexposed, <12 months, ≥ 12 months), as well as exposure in daily chlorpromazine equivalent³⁴ dose (unexposed, <50 mg, 50-99 mg, ≥ 100 mg), cumulative chlorpromazine equivalent³⁴ dose (unexposed, <50 g, 50-99 g, ≥ 100 g), and concomitance with antidepressants, anticonvulsants, or ADHD drugs were also analyzed using conditional logistic regression. In all these analyses, unexposed subjects were selected as the reference category.

A two-tailed p-value less than 0.05 was considered significant. All statistical analyses were performed using SAS software, V.9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). The study was approved by the Research and Ethics Committee of the University of Montreal.

Results

We identified a cohort of 5,369 ASD individuals between January 1993 and May 2011. A total of 135 cases of obesity were identified and matched to 1,350 controls. The prevalence of obesity among our sample was 2.5%. Table 1 presents the sociodemographic/clinical characteristics and exposure to SGAs prior to the index date for cases and controls. The mean age was 10.3 years (SD=3.8) and 77% were males. The other characteristics were well balanced between both groups. The proportion of individuals with a prior exposure to SGAs was higher in cases (28.2%) compared to controls (20.8%). Cases had a higher proportion of individuals having used SGAs for 12 months or more (14.1%) compared to controls (7.7%). The proportion of individuals using the highest daily and cumulative doses was also greater in cases than in controls. Among SGA users, 41.1% were also concomitantly taking another psychoactive drug class (antidepressants, anticonvulsants or ADHD drugs). Concomitant use of SGAs and antidepressant was more frequent in cases (7.4%) than controls (3.6%). A similar

trend was seen with concomitant ADHD drug use (cases: 5.9% vs. controls: 3.8%). The exposure to psychoactive drug classes prior to index date is presented in Table 2. Around 40% of both cases and controls received at least one dispensation of psychoactive drugs prior to index date. The average length of exposure to SGAs among users was longer in cases (13.4 months) than in controls (9.8 months). The MPR was at least 60% for all classes except for anxiolytics (less than 30%).

The sociodemographic and clinical characteristics of cases stratified by category of duration of exposure to SGAs are presented in Table 3. Compared to those unexposed to SGAs, there was a higher proportion of females and of individuals on welfare in the exposed groups. Other neuro-psychiatric disorders were present in 29.9% of individuals unexposed to SGAs, in 57.9% of individuals exposed < 12 months, and in 68.4% of individuals exposed ≥ 12 months.

None of the sociodemographic/clinical characteristics were significantly associated with the occurrence of obesity (Table 4a). Among the different psychoactive drug classes, use of SGAs (RR:1.05 95%CI (1.02-1.07)) and antidepressants (RR:1.06 95%CI (1.01-1.11)) increased the probability of developing obesity by 30-day exposure (univariate analyses). Only SGAs (RR:1.04 95%CI (1.01-1.07)) remained significant in multivariate analysis combining all drug classes (Table 4b).

Compared to unexposed individuals, exposure to SGAs for 12 months or more increased significantly the likelihood of obesity (RR:2.01 95%CI (1.18-3.42)) (Figure 1A). A higher risk of obesity was also observed in individuals who received a chlorpromazine equivalent daily dose of 100 mg or more (RR:2.20 95%CI (1.00-4.84)) (Figure 1B) as well as those who received a chlorpromazine equivalent cumulative dose of 100 g or more (RR:3.00 95%CI (1.1.9-7.58)) (Figure 1C). Risperidone was the most commonly used SGA (in 81.6% of cases and 73.3% of controls) (Table 5). Olanzapine and quetiapine were the 2 other SGAs used in less than 15% of cases and controls.

Compared to unexposed individuals, concomitant antidepressant use with SGAs (per 30-day exposure) increased the probability of obesity (RR:1.08 95%CI (1.01-1.15)) slightly more than in SGA only users (RR:1.04 95%CI (1.01-1.07) (Figure 2A). Concomitant ADHD

drug use with SGAs also had a greater likelihood of obesity (RR:1.05 95%CI (1.02-1.10)) (Figure 2C) whereas anticonvulsant concomitant use did not influence the occurrence in a significant manner (RR:1.02 95%CI (0.95-1.08)) (Figure 2B). Sensitivity analyses using concomitant periods of 60 days presented very similar results (data not shown).

Discussion

This nested case-control study evaluated the association between obesity and different putative risk factors while also exploring the SGA's dose-response curve in a sample of AS youths identified in the Quebec public Healthcare database. Among the different socio-demographic, clinical and pharmacologic factors evaluated, only SGAs (RR:1.04 95%CI(1.01-1.07)) increased the probability of obesity in multivariate analysis. Psychoactive polypharmacy also had an impact as concomitant antidepressant (RR:1.08 95%CI(1.01-1.15)) and ADHD medication (RR:1.05 95%CI(1.02-1.10)) users had a greater likelihood of obesity.

The higher risk observed in our sample of SGA users is in accordance with some previously published studies²⁵⁻²⁷ but in contrast with others^{12,20}. The inconsistent reported impact of psychoactive medication on obesity might be explained by the different data sources and various study designs employed. Furthermore, only a subset of studies report samples large enough to evaluate the potential impact of different psychoactive medication classes on the occurrence of obesity.

In accordance with our study, Shedlock et al., in a larger sample size study, with similar median age (10.42 years) also found that antipsychotic use without distinction was associated with obesity in AS youths.²⁷ This study, which also took into account duration of treatment (median antipsychotic days of 330) of different psychoactive medication classes showed an increase of the obesity risk by 16% for each 33 days of antipsychotic use. Analysis also showed that mood stabilizers, anticonvulsants and SSRIs were associated with obesity. However this study only adjusted for psychoactive medication polypharmacy and no other potential confounders such as age or sex. In our nested case-control study, AS individuals were matched for age, sex and follow-up duration. Although conducted on a much smaller sample, our study yielded a more conservative but still significant impact of SGAs per 30-day exposure, with those exposed 12 months or more seeing their risk of obesity double.

Our study further highlights that not only duration but also SGA dose intensity may have a role to play with the risk of obesity tripling in those having a cumulative chlorpromazine equivalent dose of 100g or more. The proportion of individuals exposed to SGAs was higher in obesity cases where longer average duration of use and greater chlorpromazine equivalent daily and cumulative doses were observed compared to controls. Very little data exists on the long-term effects of SGAs in children on the AS.³⁶ The results of our study highlight the need for careful evaluation of the indication, benefit and risk associated with these agents while also ensuring proper monitoring and management of untoward weight gain in order to avoid further cardio-metabolic complications.³⁷

Our results differ from those of Vinck-Baroody et al. who found no association between obesity and SGAs in multivariate analysis using data collected on children enrolled in the ATN registry where medication use was reported by parents at the time of the initial ATN visit.²⁰ The mean age (6.45 years) of the children included in their sample was, however, lower than in our study which may explain the lack of association. According to the authors, it is possible that an older sample of children with ASD might have exhibited a relationship between weight and antipsychotic use, because only 6.1% of their sample reported atypical antipsychotic use. Interestingly, another study using ATN published by Lake et al. reported that although no association was found in younger children (2-11 years), older SGA-treated children (12-17 years) had about 3.8 times the risk of being obese.²⁵ This last study is in alignment with results from Dempsey et al. where children with AS treated for a mood disorder comorbidity with antipsychotics, lithium or anticonvulsants had nearly twice the odds of being obese.²⁶ As for studies based on administrative data, Broder-Fingert et al. report no association between obesity and antipsychotic use.¹² However, antipsychotic prescription in the sample was very low (1.5%) which according to the authors may probably be underpowered to detect a difference. Also, as this study was based on prescription data and not pharmacy records, no adjustment could be made for length of treatment.

With respect to other psychoactive drugs, although in our study antidepressants showed an association with obesity in univariate analysis, this was not maintained in the adjusted model for use of other psychoactive drug classes. Depending on the molecule, SSRIs have shown variable association with weight disturbances whereas mirtazapine, a noradrenergic and

specific serotonin antidepressant is known to cause increased appetite and weight gain.¹¹ Mood stabilizers such as lithium and some anticonvulsants such as valproic acid have also been associated with weight gain¹¹ whereas ADHD medications use is thought to decrease appetite⁴. The low frequency of antidepressants, anticonvulsants and ADHD drug use in our sample prevented further analysis by specific medication type and may not have been powered to show an effect among cases. However, using either antidepressants or ADHD drugs concomitantly with SGAs still presented an increased risk of obesity (per 30-day exposure), which is also in alignment with the findings of Hill et al.¹⁴ where obese children were prescribed a higher number of psychoactive drugs compared to healthy weight children.

As for the socio-demographic and clinical characteristics evaluated in our trial, none of the other neuro-psychiatric diagnoses, including intellectual disability were associated with obesity, which was consistent with some previous work.²⁰⁻²² Youth with significant symptoms of depression or anxiety however had 1.5 times the odds of being obese, according to Dempsey et al.²⁶ Although mental health conditions such as ADHD and depression have been associated with obesity in non-AS children, it is possible that the risk of obesity associated with AS was already strong in our sample and obscured any additional impact of these concomitant disorders. Similarly, socio-economic status had no impact in our sample, which is consistent with a number of other studies²¹⁻²³ but not all^{13,14}.

The nested case-control design used in this study allows simple matching of controls with cases on the basis of multiple confounding covariates and provides efficient accounting of multiple time-dependent variables.³⁸ As an example, the various other neuro-psychiatric disorders measured in our study were overall well balanced between cases and controls. Nevertheless, the presence of unmeasured confounding is still possible. Longer duration, higher SGA doses and psychoactive polypharmacy could be reflective of greater autism severity, a variable that was not available in our study. The impact of autism symptoms and severity on obesity is equivocal with some studies reporting an association^{20,26} and others not²¹⁻²⁴. Race/ethnicity is another factor unavailable in our dataset. Once again, this variable has been linked with obesity in AS children in some^{13,14} but not all^{12,21,26} studies evaluating the predictive value of this factor. Although matching within a cohort of autistic children could have, to some extent controlled for some of the characteristic inherent to autism such as

common behaviors related to food and physical activity, variations between individuals and familial environment/factors could not be accounted for. For example, obesity status of parents and siblings has been found to be strong predictors of obesity in AS children.²⁶ Several of the obesity cases included in our sample were not using any psychoactive medication, indicating that indeed, other risk factors are at play.

One important strength of this study is that it is based on comprehensive medico-administrative databases which allow robust analysis of real-life medication use. Compared to methods such as interviews or questionnaires, using computerized administrative databases avoids recall bias, and allows capturing of drug history over long periods. Nonetheless, our population-based study has some limitations inherent to the analysis of administrative databases. First, the diagnostic information in the RAMQ administrative database was not validated for AS. It is however recognized that although health service databases cannot identify all cases of AS, those that they contain are generally valid.^{39,40} The requirement of two or more diagnostic ASD codes also limits the potential for misclassification.³² Furthermore, obesity also was identified using ICD-9 codes and not actual weight and height measurements. Coding by physicians at this level could be subjective and does not provide any information on obesity severity or overweight status. Children using psychoactive medications may be more systematically monitored by physicians for their weight because of the known impact of some of these medications, including atypical antipsychotics. However, this bias would be non-differential since in our study, both cases and controls may be users of psychoactive medication. Moreover, based on practical experience, severe weight variations would need to be present in order for obesity to be coded by treating physicians in their claims. This may explain the low prevalence of obesity diagnosis found in our sample, which is a limit inherent to the use of administrative databases. It is also possible that obesity present in controls not using SGAs could have been missed due to less stringent monitoring of these children, which would have biased our estimate towards the null. Second, given the database reports filled prescriptions alone, drugs dispensed may not accurately reflect medications taken. The high MPR seen in drug users of several classes would however suggest these medications are being actively renewed and therefore taken. Third, as mentioned previously, the small sample for certain drug exposures prevented more detailed analysis and may have

been underpowered to detect a significant difference. Also, a number of socio-demographic and clinical factors which may have an impact on obesity were not available. Finally, this study excluded individuals with private medical insurance, which may introduce selection bias, as those individuals may exhibit different lifestyle habits, leading to differential drug use.

Conclusion

Several factors may indeed contribute to the development of obesity in AS youths. Treatment with psychoactive medication and polypharmacy, especially with SGAs may be an aggravating factor in an already susceptible, population. Longer and higher SGA exposure increased the risk of obesity in our sample. Further research is needed to better assess long term impacts of SGAs and promote optimal use and interventions to mitigate potential associated cardio-metabolic risks in AS youth.

Figures and tables

Table 1. Sociodemographic/clinical characteristics and exposure to second-generation antipsychotics (1/2)

	Obesity	
	Case (obesity) (n = 135)	Control (no obesity) (n =1,350)
Age (year) at the index date		
Mean (SD)	10.3 (3.8)	10.2 (3.8)
Median (Q1 - Q3)	10.4 (7.8 - 12.8)	10.4 (7.8 - 12.8)
Age group — % (n)		
1 - 5 years	14.8% (20)	14.2% (192)
6 - 12 years	60.7% (82)	61.9% (835)
13 - 17 years	24.4% (33)	23.9% (323)
Male — % (n)	77.0% (104)	77.0% (1,040)
Urban — % (n)	89.6% (121)	87.2% (1,177)
Welfare — % (n)	40.0% (54)	35.7% (482)
Subjects receiving social assistance	1.5% (2)	1.3% (18)
Parents of subjects receiving social assistance	38.5% (52)	34.4% (464)
Other neuro-psychiatric disorders — % (no.)	39.3% (53)	39.2% (529)
Schizophrenia	1.5 (2)	1.4% (19)
Mood disorders	3.0% (4)	2.3% (31)
Anxiety disorders	11.9% (16)	10.1% (136)
Conduct disorders	6.7% (9)	9.2% (124)
ADHD	13.3% (18)	12.3% (166)
Delays in development	11.1% (15)	11.1% (150)
Intellectual disability	3.0% (4)	3.3% (44)
Epilepsy	3.7% (5)	5.0% (68)

Table 1. Sociodemographic/clinical characteristics and exposure to second-generation antipsychotics (2/2)

	Obesity	
	Case (obesity) (n = 135)	Control (no obesity) (n =1,350)
Exposure to SGAs prior to index date	28.2% (38)	20.8% (281)
Duration of exposure — % (n)		
Unexposed	71.9% (97)	79.2% (1,069)
Less than 12 months	14.1% (19)	13.1% (177)
12 months or more	14.1% (19)	7.7% (104)
Daily dose* — % (n)		
Unexposed	71.9% (97)	79.2% (1,069)
Less than 50 mg	17.0% (23)	13.3% (180)
50 to 99 mg	5.2% (7)	4.5% (61)
100 mg or more	5.9% (8)	3.0% (40)
Cumulative dose* — % (n)		
Unexposed	71.9% (97)	79.2% (1,069)
Less than 50 g	19.3% (26)	15.0% (203)
50 to 99 g	4.4% (6)	4.2% (56)
100 g or more	4.4% (6)	1.6% (22)
Concomitant use of SGAs with other psychoactive drug classes — % (n)		
Atypical antipsychotics and antidepressants	7.4% (10)	3.6% (48)
Atypical antipsychotics and anticonvulsants	3.0% (4)	3.4% (46)
Atypical antipsychotics and ADHD drugs	5.9% (8)	3.8% (51)

SD: standard deviation ; Q1: first quartile ; Q3: third quartile ; SGAs : second-generation antipsychotics

*** Chlorpromazine equivalent**

Table 2. Exposure to psychoactive drug classes prior to index date

	Obesity	
	Case (obesity) (n = 135)	Control (no obesity) (n =1,350)
At least 1 psychoactive prior to index date — % (n)	41.5% (56)	39.3% (531)
First-generation antipsychotics		
At least 1 dispensation drug in the year prior — % (n)	6.7% (9)	4.0% (54)
Number of exposed months among users — mean (SD)	8.9 (5.7)	7.7 (4.9)
MPR among users — mean (SD)	63.2% (32.6%)	62.7% (40.0%)
Second-generation antipsychotics		
At least 1 dispensation drug in the year prior — % (n)	28.1% (38)	20.8% (281)
Number of exposed months among users — mean (SD)	13.2 (13.2)	9.6 (5.6)
MPR among users — mean (SD)	73.6% (33.7%)	73.3% (33.1%)
ADHD drugs		
At least 1 dispensation drug in the year prior — % (n)	11.1% (15)	12.3% (166)
Number of exposed months among users — mean (SD)	13.4 (10.8)	9.8 (6.5)
MPR among users — mean (SD)	76.5% (32.1%)	75.9% (32.2%)
Anticonvulsants		
At least 1 dispensation drug in the year prior — % (n)	8.9% (12)	10.4% (141)
Number of exposed months among users — mean (SD)	18.2 (26.81.4)	10.1 (7.5)
MPR among users — mean (SD)	75.7% (37.4%)	75.7% (33.7%)
Antidepressants		
At least 1 dispensation drug in the year prior — % (n)	11.1% (15)	9.7% (131)
Number of exposed months among users — mean (SD)	11.8 (5.2)	7.4 (4.9)
MPR among users — mean (SD)	83.9% (26.8%)	59.5% (36.2%)
Anxiolytics		
At least 1 dispensation drug in the year prior — % (n)	8.9% (12)	5.5% (74)
Number of exposed months among users — mean (SD)	2.4 (3.6)	3.3 (4.3)
MPR among users — mean (SD)	19.9% (29.3%)	27.3% (35.5%)

SD: standard deviation ; MPR: medication possession ratio

Table 3. Sociodemographic and clinical characteristics at index date among cases according to the exposure to second-generation antipsychotics

	Category of exposure to SGAs among cases		
	No exposure (n = 97)	< 12 months (n = 19)	≥ 12 months (n = 19)
Age (year) at the date of case			
Mean (SD)	9.2 (3.5)	12.2 (2.7)	13.9 (3.2)
Median (Q1 - Q3)	9.6 (7.0 - 11.7)	12.1 (10.6 - 13.8)	14.5 (10.6 - 16.9)
Age group — % (no.)			
1 - 5 years	20.6% (20)	0% (0)	0% (0)
6 - 12 years	65.0% (63)	63.2% (12)	36.8% (7)
13 - 17 years	14.4% (14)	36.8% (7)	63.2% (12)
Male — % (no.)	80.4% (78)	68.4% (13)	68.4% (13)
Urban — % (no.)	88.7% (86)	84.2% (16)	100.0% (19)
Welfare — % (no.)	35.1% (34)	52.6% (10)	52.6% (10)
Subjects receiving social assistance	0.0% (0)	0.0% (0)	10.5% (2)
Parents of subjects receiving social assistance	35.1% (34)	52.6% (10)	42.1% (8)
Other neuro-psychiatric disorders — % (no.)	29.9% (29)	57.9% (11)	68.4% (13)
Schizophrenia	1.0% (1)	0% (0)	5.3% (1)
Mood disorders	1.0% (1)	15.8% (3)	0% (0)
Anxiety disorders	5.2% (5)	31.6% (6)	26.3% (5)
Conduct disorders	3.1% (3)	10.5% (2)	21.1% (4)
ADHD	12.4% (12)	5.3% (1)	26.3% (5)
Delays in development	7.2% (7)	15.8% (3)	26.3% (5)
Intellectual disability	3.1% (3)	5.3% (1)	0% (0)
Epilepsy	3.1% (3)	10.5% (2)	0% (0)
SD: standard deviation ; Q1: first quartile ; Q3: third quartile ; SGAs : second-generation antipsychotics			

Table 4. Association between obesity and sociodemographic, clinical characteristics and psychoactive drug exposure

a. Association between obesity and sociodemographic/clinical characteristics

	Univariate			Multivariate		
	RR	95% CI	p-value	RR	95% CI	p-value
Urban — (ref.: rural)	1.27	(0.71 - 2.26)	0.4157	1.26	(0.71 - 2.26)	0.4331
Welfare — (ref.: not welfare)	1.20	(0.84 - 1.72)	0.3224	1.19	(0.82 - 1.71)	0.3620
Other neuro-psychiatric disorders						
Schizophrenia	1.06	(0.24 - 4.57)	0.9434	0.96	(0.22 - 4.27)	0.9587
Mood disorders	1.30	(0.45 - 3.74)	0.6270	1.32	(0.45 - 3.89)	0.6167
Anxiety disorders	1.20	(0.69 - 2.08)	0.5164	1.25	(0.70 - 2.20)	0.4517
Conduct disorders	0.71	(0.35 - 1.42)	0.3316	0.65	(0.32 - 1.35)	0.2465
ADHD	1.10	(0.65 - 1.85)	0.7275	1.18	(0.69 - 2.01)	0.5502
Delays in development	1.00	(0.57 - 1.76)	1.0000	0.98	(0.55 - 1.73)	0.9339
Intellectual disability	0.91	(0.32 - 2.56)	0.8529	1.00	(0.35 - 2.86)	0.9992
Epilepsy	0.73	(0.29 - 1.83)	0.4970	0.73	(0.29 - 1.85)	0.5047

b. Association between obesity and exposure to psychoactive drugs

Psychoactive drug by 30-day period of use	Univariate			Multivariate		
	RR	95% CI	p-value	RR	95% CI	p-value
Antipsychotics						
Typical	1.06	(0.99 - 1.14)	0.0965	1.04	(0.96 - 1.12)	0.3226
Atypical	1.05	(1.02 - 1.07)	0.0007	1.04	(1.01 - 1.07)	0.0039
ADHD drugs	1.02	(0.98 - 1.05)	0.4284	0.99	(0.95 - 1.03)	0.6049
Anticonvulsants	1.02	(0.99 - 1.05)	0.1101	1.01	(0.98 - 1.05)	0.4181
Antidepressants	1.06	(1.01 - 1.11)	0.0250	1.04	(0.98 - 1.09)	0.1813
Anxiolytics	1.02	(0.90 - 1.16)	0.7692	1.00	(0.87 - 1.14)	0.9383

RR: Rate Ratio , CI: Confidence Interval

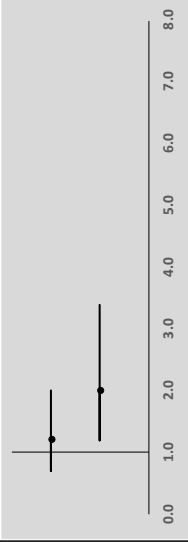
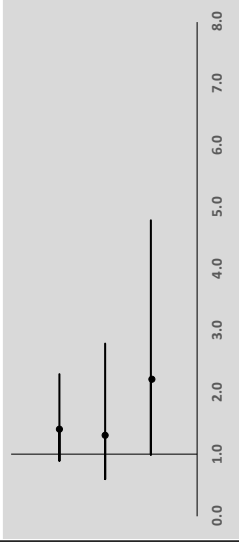
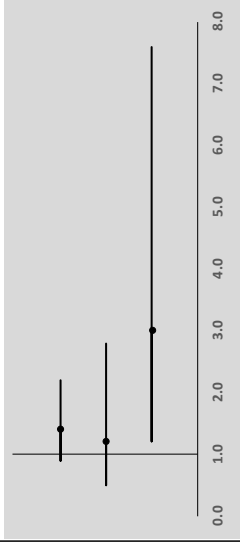
Bold indicates statistical significance (p < 0.05)

Table 5. Type of dispensed second-generation antipsychotic among exposed cases and controls

	Obesity	
	Case (obesity) (n = 38)	Control (no obesity) (n =281)
SGAs — % (n)		
Olanzapine	7.9 (3)	12.5 (35)
Quiapine	10.5 (4)	14.2 (40)
Risperidone	81.6 (31)	73.3 (206)

SGAs : second-generation antipsychotics

Figure 1. Association between obesity and use of SGA and occurrence

	Number of cases (n=135)	RR	95% CI	p-value	
A) Duration of exposure					
Unexposed (reference)	97				
Less than 12 months	19	1.18	(0.71 - 1.98)	0.5240	
12 months or more	19	2.01	(1.18 - 3.42)	0.0099	
B) Daily dose*					
Unexposed (reference)	97				
Less than 50 mg	23	1.41	(0.87 - 2.28)	0.1634	
50 to 99 mg	7	1.26	(0.56 - 2.84)	0.5697	
100 mg or more	8	2.20	(1.00 - 4.84)	0.0491	
C) Cumulative dose*					
Unexposed (reference)	97				
Less than 50 g	26	1.41	(0.89 - 2.23)	0.1405	
50 to 99 g	6	1.18	(0.50 - 2.81)	0.7073	
100 g or more	6	3.00	(1.19 - 7.58)	0.0198	

SGA: Second-Generation Antipsychotic , RR: Rate Ratio , CI: Confidence Interval

* Chlorpromazine equivalent

Figure 2. Association between obesity and use of concomitant medication (SGA with other psychoactive drug classes)

	RR	95% CI	p-value	
A) SGA and antidepressants				
Antidepressants without SGA	1.02	(0.94 - 1.10)	0.6368	
SGA without antidepressants	1.04	(1.01 - 1.07)	0.0029	
Concomitant SGA and antidepressants	1.08	(1.01 - 1.15)	0.0233	
B) SGA and anticonvulsants				
Anticonvulsants without SGA	1.02	(0.98 - 1.06)	0.2837	
SGA without anticonvulsants	1.05	(1.03 - 1.08)	0.0002	
Concomitant SGA and anticonvulsants	1.02	(0.95 - 1.08)	0.7044	
C) SGA and ADHD drugs				
ADHD drugs without SGA	0.92	(0.83 - 1.02)	0.1122	
SGA without ADHD drugs	1.04	(1.00 - 1.07)	0.0296	
Concomitant SGA and ADHD drugs	1.05	(1.02 - 1.10)	0.0067	

SGA: Second-Generation Antipsychotic , RR: Rate Ratio , CI: Confidence Interval

References

1. American Psychiatric Association. Autism Spectrum Disorder. In: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed., ed. Arlington, VA. American Psychiatric Publishing, 2013:50-9.
2. Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010. Prevalence of autism spectrum disorders among children aged 8 years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010. Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries/CDC 2014;63(SS02):1-21.
3. Lever AG, Geurts HM. Psychiatric co-occurring symptoms and disorders in young, middle-aged, and older adults with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2016;46:1916-30.
4. Kohane IS, McMurry A, Weber G, MacFadden D, Rappaport L, Kunkel L, et al. The co-morbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. *PLoS One* 2012;7(4):e33224.
5. Matheson BE, Douglas JM. Overweight and obesity in children with autism spectrum disorder (ASD): a critical review investigating the etiology, development, and maintenance of this relationship. *Rev J Autism Dev Disord*. 2017;4:1-15.
6. Zheng Z, Zhang L, Li S, Zhao F, Wang Y, Huang L, et al. Association among obesity, overweight and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Sep 15;7(1):11697.
7. Chung ST, Onuzurike AU, Magge SN. Cardiometabolic risk in obese children. *Ann NY Acad Sci* 2018; Jan;1411(1):166-83.
8. Friedemann C, Heneghan C, Mahtani K, Thompson M, Perera R, Ward AM. Cardiovascular disease risk in healthy children and its association with body mass index: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;Sep 25;345:e4759.
9. Monda V, La Marra M, Perrella R et al. Obesity and brain illness: from cognitive and psychological evidences to obesity paradox. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017 Nov 21;10:473-9.

10. Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2008 May;9(3):204-18.
11. Curtin C, Jojic M, Bandini LG. Obesity in children with autism spectrum disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2014 Mar-Apr;22(2):93-103.
12. Broder-Fingert S, Brazauskas K, Lindgren K, Iannuzzi D, Van Cleave J. Prevalence of overweight and obesity in a large clinical sample of children with autism. *Acad Pediatr* 2014 Jul-Aug;14(4):408-14.
13. Must A, Eliasziw M, Phillips SM, Curtin C, Kral TV, Segal M, et al. The effect of age on the prevalence of obesity among US youth with autism spectrum disorder. *Child Obes* 2017 Feb;13(1):25-35.
14. Hill AP, Zuckerman KE, Fombonne E. Obesity and autism. *Pediatrics* 2015 Dec;136(6):1051-61.
15. Small S, Aplasca A. Child obesity and mental health: a complex interaction. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2016; 25:269-82.
16. Jobski K, Hofer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2017 Jan;135(1):8-28.
17. Houghton R, Ong RC, Bolognani F. Psychiatric comorbidities and use of psychotropic medications in people with autism spectrum disorder in the United States. *Autism Res* 2017; Dec;10(12):2037-47.
18. Yoon Y, Wink LK, Pedapati EV, Horn PS, Erickson CA. Weight gain effects of second-generation antipsychotic treatment in autism spectrum disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2016 Nov;26(9):822-7.
19. Wink LK, Early M, Schaefer T, Pottenger A, Horn P, McDougale CJ, et al. Body mass index change in autism spectrum disorders: comparison of treatment with risperidone and aripiprazole. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014 Mar;24(2):78-82.
20. de Vinck-Baroody O, Shui A, Macklin EA, Hyman SL, Leventhal JM, Weitzman C. Overweight and obesity in a sample of children with autism spectrum disorder. *Acad Pediatr.* 2015 Jul-Aug;15(4):396-404.

21. Zuckerman KE, Hill AP, Guion K et al. Overweight and obesity: prevalence and correlates in a large clinical sample of children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2014; Jul;44(7):1708-19.
22. Granich J, Lin A, Hunt A, Wray J, Dass A, Whitehouse AJ. Obesity and associated factors in youth with an autism spectrum disorder. *Autism: the international journal of research and practice*. 2016 Nov;20(8):916-26.
23. Egan AM, Dreyer ML, Odar CC, Beckwith M, Garrison CB. Obesity in young children with autism spectrum disorders: prevalence and associated factors. *Child Obes* 2013; Apr;9(2):125-31.
24. Corvey K, Menear KS, Preskitt J, Goldfarb S, Menachemi N. Obesity, physical activity and sedentary behaviors in children with an autism spectrum disorder. *Matern Child Health J*. 2016 Feb;20(2):466-76.
25. Lake JK, Denton D, Lunskey Y, Shui AM, Veenstra-VanderWeele, Anagnostou E. Medical conditions and demographic, service and clinical factors associated with atypical antipsychotic medication use among children with an autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2017;47:1391-1402.
26. Dempsey J, Dempsey AG, Voigt RG, Monteiro S. Associations between family member BMI and obesity status of children with autism spectrum disorder. *J Dev Behav Pediatr* 2017 Nov/Dec;38(9):690-6.
27. Shedlock K, Susi A, Gorman GH, Hisle-Gorman E, Erdie-Lalena CR, Nylund CM. Autism spectrum disorders and metabolic complications of obesity. *J Pediatr* 2016 Nov;178:183-7.
28. World Health Organization International classification of diseases. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and cause of death. 9th revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1977;PHS 80-1260.
29. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Annual Management Report 2005-2006. Québec, Canada: Government of Quebec, 2006.
30. Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol* 2004;57(2):131-41.

31. Tamblyn R, Reid T, Mayo N, McLeod P, Churchill-Smith M. Using medical services claims to assess injuries in the elderly: sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. *J Clin Epidemiol* 2000;53:183-94.
32. Burke JP, Jain A, Yang W, Kelly JP, Kaiser M, Becker L, et al. Does a claim diagnosis of autism mean a true case? *Autism* 2014;18(3):321-30.
33. American Society of Health Systems Pharmacist. AHFS Drug Information. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2016.
34. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(6):663-7.
35. Chen H, Patel A, Sherer J, Aparasu R. The definition and prevalence of pediatric psychotropic polypharmacy. *Psychiatr Serv.* 2011; 62(12): 1450-1455.
36. Williamson E, Sathe NA, Andrews JC, Krishnaswami S, McPheeters ML, Fonnesebeck C, et al. Medical therapies for children with autism spectrum disorder—An Update. Comparative Effectiveness Review No. 189. (Prepared by the Vanderbilt Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00003-I.) AHRQ Publication No. 17-EHC009-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2017.
37. Ameis SH, Corbett-Dick P, Cole L, Correll CU. Decision making and antipsychotic medication treatment for youth with autism spectrum disorders: applying guidelines in the real world. *J Clin Psychiatry* 2013;74:1022-4.
38. Essebag V, Platt RW, Abrahamowicz M, Pilote L. Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure. *BMC Med Res Methodol* 2005; 5(1):5.
39. Fombonne E, Heavey L, Smeeth L, Rodrigues LC, Cook C, Smith PG, et al. Validation of the diagnosis of autism in general practitioner records. *BMC public health* 2004;4:5.
40. Dodds L, Spencer A, Shea S, Fell D, Armson BA, Allen AC, et al. Validity of autism diagnoses using administrative health data. *Chronic diseases in Canada* 2009;29(3):102-7.

Résultats additionnels

Exploration de l'apparition de différents troubles cardio-métaboliques dans la cohorte ASD incidente (2 989). Les critères suivants ont été appliqués afin d'identifier de nouveaux cas de troubles cardio-métaboliques chez des nouveaux utilisateurs de médication psychoactive.

ASD Study

January 1, 1998 to December 31, 2010

Total of patients in RAMQ database

Extraction criteria: all patients aged 25 years or less and who received at least 2 diagnoses of ASD between January 1, 1998 and December 31, 2010 — no diagnosis of ASD within the 5 years prior to cohort entry	2,989
--	--------------

Inclusion criteria

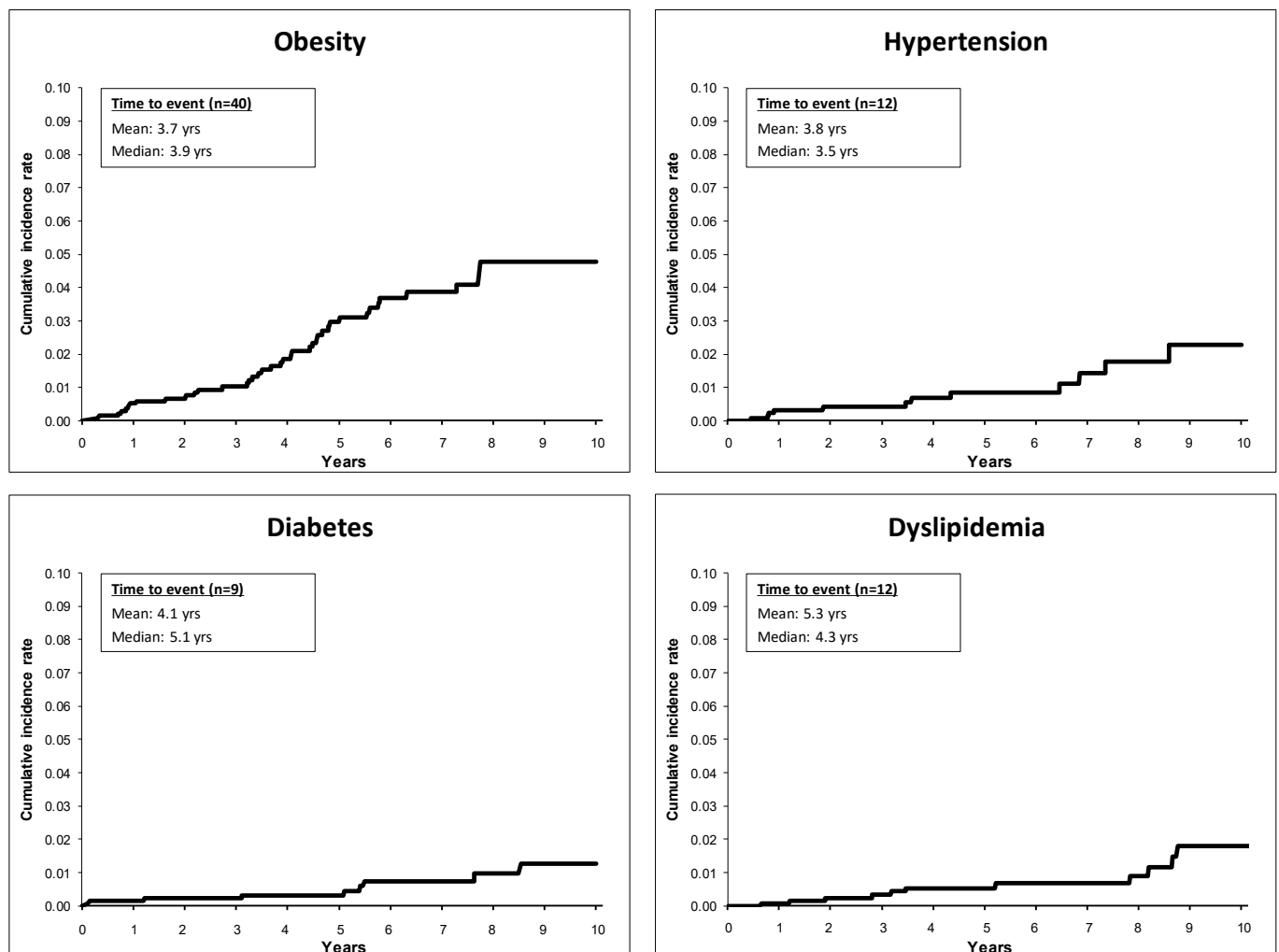
		(Excluded)
Age of 25 years or less at the date of the first psychosis diagnosis (cohort entry)	2,989	-
Complete coverage for the 2 years prior to the cohort entry	2,475	(514)
No dispensation of psychoactive drugs in the 2 years prior to cohort entry	1,467	(1,008)
No cardiometabolic events in the 2 years (drug) and 5 years (diagnosis) preceding the cohort entry	1,397	(70)
No diagnosis of polycystic ovarian syndrome in the 5 years preceding the cohort entry	1,397	-
No chronic steroid use in the 2 years prior to cohort entry	1,386	(11)

Number of patients in the cohort for the analyses of cardiometabolic events	1,386
--	--------------

* Diagnosis of metabolic syndrome or at least one cardiometabolic syndrom event among the following: hypertension, diabetes, dyslipidemia, obesity

Les délais d'apparition des différents troubles cardio-métaboliques chez les ASD nouvellement diagnostiqués étant différents, il n'était pas justifié d'un point de vue pathophysiologique, de réunir l'ensemble des troubles cardio-métaboliques en un groupe pour fin d'analyse. De plus, les faibles nombres d'événements limitaient notre capacité à évaluer l'impact des différents facteurs socioéconomiques, cliniques ainsi que l'usage des différentes classes de médicaments et polypharmacies psychoactives, en analyses multivariées. Ceci nous a incité à explorer ces mêmes troubles mais dans la cohorte ASD prévalente.

Time to cardiometabolic event after cohort entry (incident cohort)



Nous avons appliqué les mêmes critères assurant l'identification de nouveaux cas de troubles cardio-métaboliques dans la cohorte ASD prévalente, sans toutefois se limiter aux nouveaux utilisateurs de médication psychoactive. On observe que l'âge moyen d'apparition des différents troubles cardio-métaboliques est sensiblement le même dans la cohorte ASD prévalente. L'exploration du délai d'apparition des troubles cardio-métaboliques dans la cohorte incidente nous indique toutefois des temps différents, ce qui rend le regroupement non souhaitable. Bien que la cohorte ASD prévalente ait permis d'identifier un plus grand nombre d'événements cardio-métaboliques, l'obésité était l'issue pour laquelle une exploration des différents facteurs demeurerait la plus robuste en termes de puissance statistique.

Age and gender at the date of cardiometabolic event in the incident and prevalent ASD cohorts

	Cardiometabolic event occurred during follow-up			
	Obesity	Hypertension	Diabetes	Dyslipidemia
Incident ASD cohort (n=1,386)	<i>(n=40)</i>	<i>(n=12)</i>	<i>(n=9)</i>	<i>(n=12)</i>
Age (year) — mean (SD)	6.9 (5.7)	8.5 (7.4)	11.0 (9.0)	11.0 (8.6)
Male — % (no.)	65.0% (26)	91.7% (11)	66.7% (6)	75.0% (9)
Prevalent ASD cohort (n=5,369)	<i>(n=135)</i>	<i>(n=43)</i>	<i>(n=29)</i>	<i>(n=32)</i>
Age (year) — mean (SD)	10.3 (3.8)	10.6 (5.2)	10.2 (4.9)	10.2 (4.3)
Male — % (no.)	77.0% (104)	81.4% (35)	72.4% (21)	71.9% (23)

ASD: Autism spectrum disorder ; SD: standard deviation

Chapitre VIII Discussion et perspectives

8.1 Revue des résultats obtenus et contribution à l'avancement des connaissances

La présente thèse inclut trois études soulignant un usage et des coûts associés importants de soins de santé psychiatriques, chez des enfants, adolescents et jeunes adultes autistes nouvellement diagnostiqués. Aussi, l'utilisation des antipsychotiques atypiques, aurait un impact significatif sur la prise pondérale des jeunes autistes. L'évaluation des caractéristiques sociodémographiques et cliniques associées à ces issues permet de mieux comprendre les facteurs qui influencent l'utilisation et les coûts des soins psychiatriques chez les jeunes autistes, ainsi que de reconnaître qui parmi eux seraient plus à risque d'obésité. Nos études sont parmi les seules à rapporter les variations dans l'utilisation des ressources en contexte réel à partir du moment où ces enfants sont reconnus comme étant autistes offrant ainsi un portrait d'une grande richesse. De plus, peu d'études observationnelles ont évalué l'impact d'un usage à long terme des médicaments psychoactifs sur le poids. Ces données contribuent à identifier des opportunités d'optimisation des soins cliniques prodigués chez ces jeunes ainsi que des dépenses pour le système de santé tout au long du cours naturel de la condition.

8.1.1 Discussion spécifique axe 1 – Autisme et médication psychoactive

Les résultats du premier axe de recherche indiquent que l'usage de médicaments psychoactifs ainsi que la polypharmacie augmentent dans les années suivant un premier diagnostic d'autisme, surtout chez les jeunes enfants. Dans l'ensemble, 35,8 % de notre cohorte de 2 989 individus avaient déjà reçu au moins un médicament psychoactif au cours de l'année précédant leur diagnostic. L'utilisation de médicaments psychoactives a augmenté à 53,2 % après cinq ans. La polypharmacie psychoactive a également augmenté de 9 % à 22 % pendant cette période.

Jusqu'à présent, l'utilisation de médicaments psychoactives chez les enfants autistes a été principalement étudiée par des études transversales examinant les cas prévalents d'autisme dans une période de temps spécifique. Ici, nous avons suivi une cohorte de cas incidents sur

une période allant jusqu'à cinq ans et constaté que plusieurs médicaments sont de plus en plus prescrits à partir du moment du diagnostic, et au fur et à mesure que les enfants grandissent. Ce devis apporte donc une information nouvelle par rapports aux différentes autres études publiées dans le domaine.

Nous rapportons également que de nombreux enfants reçoivent déjà des médicaments psychoactifs avant qu'un diagnostic n'apparaisse dans les banques de données administratives, en particulier chez ceux pour qui le diagnostic apparaît à un âge plus avancé. Un diagnostic pour des troubles neurodéveloppementaux dans l'année précédant l'entrée dans la cohorte ont fortement prédit l'utilisation future de médicaments psychoactives, ce qui concorde aussi avec les résultats d'études américaines sur les prédictors cliniques de l'utilisation de ces médicaments en autisme (8, 433, 434, 449). Dans le cadre de notre étude, la présence de ces troubles dans l'année précédant le diagnostic d'autisme pourrait refléter un diagnostic antérieur erroné, la présence de comorbidités, un retard dans l'obtention d'un diagnostic d'autisme formel ou une substitution diagnostique.

De plus, dans notre étude, l'âge et le temps écoulé depuis le diagnostic ont fortement influencé l'usage ainsi que les types et les combinaisons de médicaments utilisés, ce qui concorde une fois de plus avec des études américaines antérieures qui montrent que l'âge est positivement corrélé avec l'usage de médicaments (232, 379, 450) ainsi qu'avec la polypharmacie psychoactive (8, 232, 433, 434, 451). Bien qu'une comparaison directe soit limitée en raison de différences méthodologiques, les pourcentages d'utilisation de médicaments psychoactives pendant le suivi (35,6 - 53,2 %) dans notre étude des cas incidents concordent avec ceux rapportés dans les études nord-américaines publiées basées sur les cas prévalents (40 - 71 %) (8, 238, 379, 433, 451), ainsi qu'avec ceux de l'INESSS (221, 222). Notre étude a toutefois l'avantage de démontrer comment cet usage varie dans le temps.

L'usage d'anticonvulsivants, d'antidépresseurs et d'antipsychotiques a augmenté dans les 5 ans suivant l'entrée dans la cohorte. Par contre l'utilisation des médicaments pour le TDAH a diminué chez les adultes. Des études antérieures montrent que l'âge est positivement corrélé à la consommation de médicaments (232, 450). Les problèmes de comportement associés à l'autisme peuvent évoluer en vieillissant (452, 453) influençant les médicaments

prescrits à différents âges (232). De fait, dans notre étude, les classes de médicaments les plus couramment prescrites variaient selon le groupe d'âge.

De nombreuses questions demeurent concernant les effets de l'usage des médicaments psychoactifs à long terme sur la santé globale, en particulier chez les enfants. Les antipsychotiques sont particulièrement préoccupants. La sédation et les anomalies métaboliques, y compris la prise de poids, le diabète et les effets cardiovasculaires, sont des effets indésirables cliniquement pertinents chez les jeunes qui prennent des antipsychotiques atypiques (454). L'utilisation de ces médicaments devrait être limitée aux personnes ayant une atteinte sévère ou encore qui présentent un risque de blessures pour eux-mêmes ou autrui (6, 455). Toutefois, le niveau élevé de prescriptions d'antipsychotiques, en particulier de rispéridone, observé dans cette étude, suggère que cela pourrait ne pas toujours être le cas. L'augmentation de la médication psychoactive suite au diagnostic vue dans notre étude est potentiellement préoccupante, en particulier si ces médicaments sont utilisés pour gérer les symptômes caractéristiques de l'autisme ou encore pour remplacer d'autres alternatives de traitements et/ou services potentiellement inaccessibles.

8.1.2 Discussion spécifique axe 2 – Autisme, soins de santé psychiatriques et coûts

Le deuxième axe de recherche révèle que l'utilisation des soins de santé psychiatriques ainsi que les coûts associés ont aussi varié dans les années suivant le diagnostic d'autisme chez le sous-groupe de cas incidents ayant une couverture complète par le RPAM pour 5 années de suivi, représentant 1 227 individus. En plus de son focus chez les cas incidents, l'aspect longitudinal de notre projet est unique par rapport aux autres études publiées évaluant l'utilisation des services ou leurs coûts, celles-ci ayant pris une approche transversale chez des cas prévalents.

Dans notre étude, les hospitalisations psychiatriques ont diminué au cours du suivi, mais représentaient toujours les coûts les plus élevés par personne (9 820 \$ CAN pour l'année 1 et 4 628 \$ CAD pour l'année 5). Elles étaient plus fréquentes chez les adolescents et jeunes adultes et représentaient plus de 80 % des dépenses totales. Le nombre annuel moyen de visites médicales facturées avec un diagnostic psychiatrique a diminué de plus de trois fois

(7,5 vs 2,1 visites) de la première à la cinquième année de suivi. L'utilisation de médicaments psychoactives est le seul service de santé psychiatrique qui a augmenté durant la période de suivi, passant d'une moyenne de 16,0 dispensations par individu à l'année 1 à 25,2 à l'année 5. Les antipsychotiques représentaient plus de 50 % des coûts des médicaments psychoactifs, dont 85 % pour des antipsychotiques atypiques. De plus, différents facteurs sociodémographiques et cliniques ont été associés à une augmentation du coût des soins psychiatriques à 5 ans, dont l'utilisation antérieure de médicaments psychoactives (OR: 1,71; IC 95%: 1,32-2,22).

Le taux plus élevé d'hospitalisations psychiatriques observé chez ceux ayant reçu un diagnostic d'autisme de façon plus tardive est conforme à ce qui a été observé dans des études américaines antérieures dans lesquelles le fait d'être plus âgé constituait un facteur de risque d'hospitalisation (367, 379). Le nombre d'hospitalisations psychiatriques a toutefois considérablement diminué après cinq ans. Des études évaluant les changements des symptômes autistiques et des comportements mésadaptés chez les adolescents et les adultes ont montré qu'ils pouvaient diminuer avec le temps (456), possiblement en raison des effets cumulatifs de l'intervention et des médicaments (453), des ajustements dans les contextes environnementaux et sociaux (456), ou en fonction du cours naturel de la condition (452). Bien que l'hospitalisation puisse être justifiée dans certains cas, elle peut représenter un défaut de fournir des soins communautaires appropriés (367) ou des solutions de rechange pour résoudre les problèmes de comportement (369).

Notre étude de cohorte montre aussi comment les consultations médicales et les coûts varient au cours du temps dans les années suivant le diagnostic. Le nombre de visites médicales avec un diagnostic psychiatrique à l'année 5 est conforme à ce qui a été rapporté aux États-Unis (365) ainsi que dans l'étude québécoise de Diallo et coll. (2017) (69). La réduction observée des visites médicales avec un diagnostic psychiatrique et des coûts associés au fil du temps pourrait soulever des questions sur l'accès aux soins de longue durée et de suivi chez les autistes. Ceci est particulièrement frappant lorsque l'on considère l'utilisation importante de médicaments psychoactifs, dont les antipsychotiques. Selon les recommandations publiées, le suivi de l'efficacité et de la tolérance au traitement antipsychotique devrait être effectué dans les quatre à six semaines suivant l'initiation (229) et tous les trois mois par la suite (247). La

diminution des consultations médicales avec un diagnostic psychiatrique constatée dans cette étude pendant la période de suivi suggère que ces recommandations ne sont peut-être pas toujours observées, bien qu'il ne soit pas exclu que le suivi puisse être fait lors de visites associées à un diagnostic autre que psychiatrique ou lors de visites non rémunérées à l'acte.

Parmi les différentes classes de médicaments psychoactifs utilisés, les antipsychotiques ont généré les coûts les plus élevés dans notre étude, à l'instar des résultats publiés aux États-Unis (457). Il n'est pas surprenant que 85 % des dispensations antipsychotiques étaient pour des atypiques. Bien qu'ils n'aient pas été approuvés au Canada, seuls deux médicaments, la rispéridone et l'aripiprazole, ont reçu l'approbation de la FDA des États-Unis pour le traitement de l'agressivité et de l'irritabilité dans l'autisme (229, 230).

Notre étude concorde avec la littérature antérieure dans laquelle des taux plus élevés d'utilisation des services de psychiatrie ont été observés chez les jeunes autistes avec des troubles de santé mentale comorbides (69, 366) ainsi que des coûts plus élevés associés à l'âge (379, 398). L'augmentation observée des coûts associés à la prestation d'aide sociale au cours du suivi contraste avec les données publiées aux États-Unis où les dépenses ont augmenté avec le revenu (398). Comme le RPAM exclut les personnes bénéficiant d'une assurance-médicaments privée, les bénéficiaires de l'aide sociale peuvent être surreprésentés dans notre échantillon, ce qui peut expliquer cette différence. Toutefois, la prestation d'aide sociale n'était pas un prédicteur de coût dans notre analyse de sensibilité imputant les données manquantes pour les 2 989 individus présents à l'entrée dans la cohorte. Cette analyse corrigerait possiblement pour cette surreprésentation des personnes bénéficiant de l'assistance sociale, qui serait encore plus prononcée chez les 1 227 individus ayant une période complète de 5 années de suivi.

Nous avons aussi constaté que l'utilisation de médicaments psychoactifs avant le diagnostic d'autisme était associée à une plus grande utilisation de services psychiatriques et des coûts associés au cours des années de suivi. Selon le DSM-5, le niveau de sévérité de l'autisme devrait être évalué en fonction des symptômes et de la présence d'autres troubles neurodéveloppementaux, mentaux ou comportementaux (5). Notre étude suggère que ceux qui utilisaient déjà des médicaments psychoactifs au cours de l'année précédant le diagnostic

d'autisme ont présenté des déficits plus importants, entraînant une augmentation des coûts par rapport aux non utilisateurs.

8.1.3 Discussion spécifique axe 3 – Autisme et obésité

Tel qu'illustré dans les projets des deux premiers axes, l'usage des médicaments psychoactifs est fréquent et augmente dans les années suivant le diagnostic d'autisme. Ceci contraste avec la rareté des études randomisées contrôlées par placebo évaluant l'innocuité et l'efficacité pour plusieurs de ces classes de médicaments chez cette population (458). Les résultats de l'axe 3 démontrent que cet usage pourrait avoir des impacts à moyen terme sur le poids des jeunes autistes. Effectivement, parmi les différents facteurs sociodémographiques, cliniques et médicaments psychoactifs évalués, seuls les antipsychotiques atypiques (RR: 1,04; IC95% 1,01-1,07) ont augmenté la probabilité d'obésité par exposition de 30 jours en analyse multivariée combinant les différentes classes de médicaments.

Le risque plus élevé d'obésité observé dans notre étude est en accord avec certaines études publiées (209, 213, 459) mais contraste avec d'autres (203, 460). L'impact inconsistant des médicaments psychoactifs sur l'obésité dans les études publiées pourrait s'expliquer par les différentes sources de données et les divers modèles d'étude utilisés. Les études n'ayant pas démontré d'impact portaient sur des échantillons limités d'enfant exposés aux médicaments, et qui n'étaient pas suffisamment importants pour évaluer l'impact potentiel des différentes classes de médicaments psychoactifs sur la survenue de l'obésité.

Toutefois, conformément à nos résultats, Shedlock et coll., dans leur étude portant sur un grand échantillon d'enfants avec un âge médian similaire (10,42 ans), ont également trouvé que l'utilisation des antipsychotiques sans distinction était associée à l'obésité chez les jeunes autistes (213). Cette étude qui a également pris en compte la durée du traitement de différentes classes de médicaments psychoactifs a montré une augmentation du risque d'obésité de 16 % pour chaque 33 jours d'utilisation des antipsychotiques. Leur analyse a également montré que les stabilisateurs de l'humeur, les anticonvulsivants et les ISRS étaient associés à l'obésité. Cependant, cette étude ne tient compte que de la polypharmacie psychoactive et non des autres facteurs de confusion potentiels tels que l'âge ou le sexe. Dans notre étude cas-témoin imbriquée, les sujets autistes ont été appariés pour l'âge, le sexe et la durée du suivi. Elle a

révélé un impact plus conservateur mais néanmoins significatif des antipsychotiques atypiques par exposition de 30 jours, avec ceux exposés 12 mois ou plus voyant leur risque d'obésité doublé (RR: 2,20; IC95% 1,00-4,84).

Notre étude souligne en outre que non seulement la durée mais aussi l'intensité de la dose d'antipsychotique atypique peut jouer un rôle puisque ceux utilisant une dose cumulée équivalente de chlorpromazine de 100 g ou plus ont vu leur risque d'obésité triplé (RR: 3,0; IC95% 1,19-7,58). Notre étude apporte donc une donnée nouvelle et cliniquement pertinente, non répertoriée dans les autres publications connexes. Nos résultats soulignent la nécessité d'une évaluation prudente de l'indication, ainsi que des bénéfices et risques associés aux antipsychotiques atypiques, et de l'importance du suivi et d'une prise en charge adéquate afin de minimiser le gain de poids et éviter l'apparition de nouvelles complications cardio-métaboliques (247).

En ce qui concerne les autres médicaments psychoactifs, bien que dans notre étude les antidépresseurs aient montré une association en analyse univariée, cela n'a pas été maintenu dans le modèle multivarié contrôlant pour les différentes classes de médication. La polypharmacie psychoactive tend aussi à avoir un impact puisque les utilisateurs d'antidépresseurs (RR: 1,08; IC95% 1,01-1,15) ou de médicaments pour le TDAH (RR: 1,05; IC95% 1,02-1,10) en concomitance présentait toujours un risque accru d'obésité. Ceci concorde également avec les résultats de Hill et coll. (204) où les enfants obèses se voyaient prescrire un plus grand nombre de médicaments psychoactifs que les enfants ayant un poids santé.

Pour ce qui est des caractéristiques sociodémographiques et cliniques évaluées dans notre étude, aucun des autres troubles neuropsychiatriques, incluant la déficience intellectuelle, n'était associé à l'obésité, ce qui était cohérent avec certains travaux antérieurs (203, 210, 461). D'après Dempsey et coll., le risque d'obésité était 1,5 fois plus élevé chez les jeunes autistes présentant des symptômes significatifs de dépression ou d'anxiété (209). Bien que des problèmes de santé mentale comme le TDAH et la dépression aient été associés à l'obésité chez les enfants au développement typique, il est possible que le risque de base d'obésité associé à l'autisme ait masqué tout impact supplémentaire de ces troubles concomitants.

8.2 Évaluation de la validité interne du programme de recherche

La validité interne d'une étude réfère à l'exactitude de l'association observée entre l'exposition et les résultats chez la population cible, c'est-à-dire les individus visés par l'étude et à qui les conclusions s'appliquent (462). Elle peut être influencée par la présence de biais, ou erreur systématique. Le biais réfère à tout processus systématique dans la conduite d'une étude qui conduit à une déviation de la vérité et à des estimations observées incorrectes (462-464). Cela pourrait résulter d'erreurs dans la façon dont les sujets ont été sélectionnés, d'erreurs dans la mesure des variables ou de la présence de facteurs confondants. En général, le biais systématique peut être classé en biais de sélection, biais d'information et biais de confusion (462-464).

En résumé, le biais de sélection se rapporte à toute erreur qui survient dans le processus de sélection des sujets de l'étude, et dans une étude de cohorte, il est fréquemment lié à des pertes au suivi. Le biais d'information résulte de différences systématiques dans les méthodes d'obtention des données sur l'exposition, les résultats ou les facteurs de confusion potentiels. L'erreur de classification (*misclassification*) est l'une des formes courantes de biais d'information, qui peut être différentiel ou non-différentiel (462-464). Par exemple, dans les études de base de données rétrospectives, une erreur de classification différentielle pourrait être présente si la qualité et l'exactitude des informations obtenues sont différentes entre les personnes exposées et les personnes non exposées (463, 464). Le biais de confusion quant à lui peut être présent lorsqu'une association est due au partage de causes communes avec un facteur externe (462, 464). Le résultat est une association observée différente de l'effet réel. Lorsque la confusion se produit, ce facteur externe pourrait être la raison alternative derrière l'association - ou une partie de l'association - observée entre l'exposition et le résultat (462, 464).

8.2.1 Source des données

Les bases de données médico-administratives sont fréquemment utilisées en recherche pharmacoépidémiologique. Ces bases sont initialement créées pour administrer les paiements aux fournisseurs de soins de santé à l'échelle nationale pour différents systèmes de santé financés ou gérés de façon publique ou privée. Elles contiennent habituellement des

informations relatives aux patients dans différents fichiers de données pouvant être liés par un identifiant unique. (465-467). Ces bases de données procurent l'avantage de contenir des données recueillies prospectivement et systématiquement, sur de très grandes populations et à long terme, à prix relativement modique (465, 467, 468), et ce, indépendamment de l'issue à l'étude. La puissance statistique conférée par la grande taille d'échantillon disponible dans les banques de données constitue un avantage important, permettant l'évaluation simultanée de nombreuses variables ainsi que la détection d'associations de faible magnitude (465, 468, 469).

Les bases de données administratives de la RAMQ ainsi que MED-ÉCHO ont entre autres l'avantage de fournir simultanément des données au niveau des services médicaux, pharmaceutiques et hospitaliers pour chaque individu et permettent d'étudier l'utilisation des médicaments en situation réelle d'une manière efficiente pour la population couverte par le programme de médicament public (466). Elles ont fait l'objet de certaines publications en autisme (69, 470) et les bases de données de la RAMQ ont été utilisées par l'INESSS dans leur rapport portant sur l'usage de médicaments dans cette population (221).

Notons que la base de données tirée de la RAMQ utilisée dans ce programme de recherche avait été préalablement commandée pour un autre projet portant sur les désordres psychotiques (codes ICD-9 290 – 299) et comprenait des individus ayant au moins une année complète de couverture par le RPAM. Il n'était donc pas possible de faire de calculs de taux d'incidence et de prévalence avec cet échantillon.

8.2.2 Sélection de la population à l'étude

Une préoccupation reliée à l'utilisation des bases de données administratives concerne la validité de l'information sur les diagnostics, puisque que ces derniers sont principalement codés pour la facturation et non à des fins de recherche (467). Bien que des données relatives à la validité du diagnostic d'autisme extrait de différentes banques de données médico-administratives (p. ex. GPRD, MHRN) aient démontré une concordance élevée avec les dossiers médicaux (voir la section 2.2.2), les bases de données de la RAMQ n'ont pas été spécifiquement validées pour l'autisme. Puisque deux études (78, 79) dénotent que l'indicateur le plus efficace d'un diagnostic valide est l'identification de deux diagnostics indépendants pour un même individu, nous avons utilisé cet algorithme afin diminuer le risque

d'erreur de classification (*misclassification*). Il demeure toutefois possible que certains diagnostics soient erronés, non codés (1 seul diagnostic nécessaire pour obtenir le paiement) ou qu'une erreur se glisse au moment de l'entrée du code pour fin de facturation, ce qui constituerait un biais d'information non-différentiel.

À notre connaissance, les études des axes 1 et 2 sont innovantes de par leur suivi d'individus nouvellement diagnostiqués (cas incidents). Ce devis a permis d'évaluer de façon exhaustive l'utilisation des soins de santé psychiatriques en situation réelle et de suivre l'évolution des profils d'usage selon le cours naturel de la condition. Lors de la sélection initiale de la cohorte, l'absence d'un diagnostic de TSA dans les 5 années précédant la date d'entrée, ainsi que l'exclusion des personnes de 26 ans et plus avaient pour but de limiter l'inclusion de cas prévalents. Il est important de rappeler que l'autisme est une condition présente la vie durant. Le moment du premier diagnostic d'autisme par un médecin pourrait être différent de celui qui a été documenté dans la base de données de la RAMQ, ce qui pourrait avoir un impact sur l'identification des cas incidents et donc sur les conclusions quant à leurs caractéristiques avant le diagnostic (comme par exemple, l'usage antécédent de médication psychoactive). Fait intéressant, les critères d'exclusion utilisés dans nos études ont fourni une jeune cohorte de cas avec un âge médian au premier diagnostic de 6 ans, ce qui se compare favorablement à une étude Medicaid publiée évaluant l'âge du premier diagnostic (64,9 mois) (471).

8.2.3 Utilisation de médication psychoactive

La disponibilité de données de réclamations provenant des pharmacies est un avantage important des bases de données médico-administratives (467, 469). Ces données sont considérées robustes puisqu'elles contiennent des informations détaillées complètes et précises sur les dispensations de médicaments, soumises de façon électronique par les pharmacies pour fin de remboursement par les assureurs (465, 469). Ceci évite donc le biais de mémoire qui pourrait être présent si les données d'exposition provenaient directement des patients (465, 469). De plus, parce que la distribution est un pas de plus vers l'utilisation réelle d'un médicament, les données provenant des pharmacies présentent un moins grand risque d'erreur de classification au niveau de l'exposition que celles basées seulement sur les ordonnances des médecins (468).

Il existe également certaines limites à l'utilisation des banques de données médico-administratives pouvant mener à des biais d'information. Premièrement, l'information relative aux réclamations d'assurance ne garantit pas que le médicament acquis ait été réellement ingéré par le patient. Aussi, elles ne contiennent aucune donnée sur les individus qui ont reçu une ordonnance du médecin mais qui ne l'ont jamais fait exécuter à la pharmacie. De plus, l'information sur les médicaments en vente libre ainsi que les médicaments utilisés lors d'hospitalisation n'est généralement pas disponible (467). Finalement, ces données visent les personnes couvertes par le programme public d'assurance médicaments, population instable en raison de changements d'emploi ou de déménagement menant à un changement de régime d'assurance pour les médicaments. L'inscription et la désinscription des participants au régime ou encore la perte de suivi due au décès peuvent être un obstacle à des analyses longitudinales. (465).

Les données pharmaceutiques fournies par la RAMQ proviennent de réclamations émises par les pharmacies pour fin de remboursement par le RPAM. Elles ont été formellement évaluées et jugées complètes, détaillées et valides avec un pourcentage de données manquantes très faible, soit de 0,4 % (430). Par exemple, les informations disponibles sur les médicaments dispensés incluant le dosage exact a permis de calculer la dose équivalente de chlorpromazine dans notre étude sur l'obésité.

Malgré la robustesse démontrée de ces données, certaines limites ont dû être prises en compte afin d'assurer la validité de nos conclusions. La cohorte initiale de 2 989 jeunes autistes utilisée pour les études longitudinales des axes 1 s'est vue réduite à 1 227 (en raison de décès, désinscription au RPAM et /ou fin de la période d'étude). La méthode d'analyse statistique utilisée dans l'axe 1, soit le GEE, a toutefois permis de traiter l'ensemble des données disponibles malgré les pertes au suivi afin d'évaluer les tendances longitudinales au niveau de l'usage des médicaments psychoactifs. De plus, nous avons effectué une analyse de sensibilité afin d'examiner les changements dans l'utilisation d'autres services médicaux disponibles pour la durée de 5 ans, comme les hospitalisations et les visites chez le médecin. Nous avons constaté que l'usage de ces autres services évoluait de façon similaire entre la cohorte totale (2 989) et le sous-groupe (1 227) couvert par le RPAM sur 5 ans. Nous estimons

donc que les données d'utilisation des médicaments chez les 1 227 devraient être représentatives de la cohorte totale.

Pour ce qui est de l'axe 2, les analyses ont été effectuées dans le sous-groupe de 1 227 individus ayant un suivi de 5 années avec couverture complète par le RPAM. Les coûts reliés aux réclamations d'ordonnances ont aussi été extraits directement de la base de données et correspondent aux frais remboursés par le RPAM pour les médicaments ainsi que les honoraires professionnels des pharmaciens. Une fois de plus, une analyse de sensibilité a été effectuée afin de tenir compte des données manquantes due à la perte au suivi. Nous avons utilisé une méthode d'imputation multiple (439) afin de combler les valeurs manquantes au niveau de la consommation de médicaments et de leurs coûts associés, pour ainsi tirer profit au maximum des données malgré la perte au suivi du RPAM. Les résultats obtenus avec les données imputées ont été comparés aux résultats se limitant aux 1 227 individus ayant des données complètes sur les 5 années, et les conclusions sont demeurées les mêmes quant à l'usage des médicaments.

En ce qui a trait aux autres limites inhérentes aux bases de données médico-administratives, notons que l'indication exacte menant à la prescription n'est pas répertoriée. Toutefois, celle-ci peut être extrapolée sur la base des indications officielles des différents médicaments sur le marché ainsi que les codes de diagnostics présents dans les autres bases de la RAMQ (services médicaux, MED-ECHO). De plus, l'absence de données sur les médicaments en vente libre n'a pas permis de brosser le portrait d'usage de certaines médications psychoactives, telle que la mélatonine fréquemment utilisée par la population autiste. Bien que l'évaluation des coûts ait été faite selon la perspective du système de soins de santé, il aurait été intéressant d'obtenir ces données pour notre étude portant sur l'obésité. Puisque le lien entre les problèmes de sommeil et l'obésité chez les autistes demeure équivoque (203, 204), l'addition de l'utilisation de la mélatonine comme indicateur (*proxy*) des troubles du sommeil aurait été informative. Aussi, bien qu'il soit vrai qu'une dispensation ne garantisse pas qu'un médicament soit effectivement ingéré, l'acquisition répétée d'ordonnances démontrée par les MPR élevés de l'étude en obésité en suggère fortement l'usage. Finalement, bien que les données de la RAMQ n'incluent pas les services pharmaceutiques reçus lors d'hospitalisations, nous estimons que ceci a un effet négligeable

sur l'ensemble des résultats puisque ces dernières étaient peu fréquentes. De plus, les mesures d'utilisation des médicaments ainsi que de polypharmacie incluaient des périodes de grâce qui devrait tenir compte des hospitalisations, du moins de courte durée.

8.2.4 Utilisation des soins de santé psychiatriques et coûts associés

Les données relatives à l'utilisation des soins de santé psychiatriques et des coûts associés évalués dans l'étude de l'axe 2 ont été extraites des données administratives de la RAMQ et de la banque MED-ÉCHO pour le sous-groupe des 1 227 individus ayant un suivi complet de 5 années. Notons que les services médicaux non rémunérés à l'acte ne sont pas disponibles dans les bases de données de la RAMQ. Les services des professionnels autres que médecins ou pharmaciens impliqués dans le traitement de l'autisme (ex. psychoéducateurs) ne sont pas non plus compris. Bien que non directement transposable au système québécois, les études américaines suggèrent tout de même que les frais engendrés par les services d'orthophonie (thérapies du langage), psychoéducation (thérapies comportementales) et d'ergothérapie (thérapies physiques/occupationnelles) seraient non négligeables (voir section 4.4).

Le nombre de visites médicales pour laquelle la réclamation comporte un diagnostic psychiatrique faites en externe ou à l'hôpital pour chaque patient dans une année donnée a été obtenu de la base de données des services médicaux qui regroupent les fichiers des services rémunérés à l'acte dans le cadre du régime d'assurance maladie. En raison du très faible nombre de visites à l'urgence dans notre échantillon, ces dernières ont été regroupées avec les autres visites médicales pour fins d'analyse. Ces visites ont été identifiées à l'aide de codes ICD-9 psychiatriques inscrits pour fins de remboursement. Tel que mentionné précédemment, le fichier comprend un seul code de diagnostic par consultation médicale; il devrait correspondre, en théorie, à la raison principale de la consultation. Un diagnostic non psychiatrique pourrait toutefois avoir eu précedence sur un diagnostic psychiatrique dans les cas où la visite visait plusieurs problèmes. Bien qu'il n'y ait pas d'incitation pour un médecin d'omettre ou de fournir un diagnostic incorrect, comme on pourrait possiblement le voir dans des études où les diagnostics psychiatriques proviendraient des individus eux-mêmes (biais de désirabilité sociale), il n'y a pas non plus d'incitation pour les médecins d'être particulièrement précis au niveau des diagnostics fournis.

Encore une fois, bien que les codes de diagnostics spécifiques aux désordres psychiatriques dans les bases de données de la RAMQ n'aient pas été spécifiquement validés, certaines études dans d'autres domaines rapportent une bonne concordance par comparaison avec les diagnostics codés dans des dossiers médicaux (472-474). Ces études rapportent généralement une bonne spécificité mais une perte en sensibilité due au fait que certains diagnostics ne sont pas toujours documentés. Notons toutefois que la spécialité du médecin facturant le service est extrêmement précise puisque le numéro de pratique du professionnel doit être utilisé pour toute demande de paiement par la RAMQ. Par ailleurs, certaines visites psychiatriques n'ont pas été répertoriées puisque les banques de données ne comprennent pas les visites aux médecins travaillant à salaire, comme certains psychiatres pratiquant en CLSC. Par exemple, en 2004, 56,5 % des sommes versées aux psychiatres par la RAMQ était attribuable à la rémunération mixte (à salaire et à honoraires forfaitaires), comparativement à 21,0 % pour l'ensemble des médecins (221). Aussi, le suivi qui pourrait avoir été effectué chez les individus hospitalisés n'a pas pu être comptabilisé. De plus, aucune information n'était disponible sur le suivi qui pourrait avoir été réalisé par les professionnels de la santé susceptibles d'intervenir au sujet des médicaments, dont les pharmaciens et les infirmières.

Des biais d'information dans l'estimation des visites médicales psychiatriques demeurent donc possibles. Une fois les visites identifiées, les coûts médicaux quant à eux correspondent aux frais payés par la RAMQ pour les honoraires professionnels des médecins, extraits également de la base de données des services médicaux. Ces données de facturation sont généralement considérées valides, puisque la RAMQ est responsable de payer les médecins selon les actes facturés et effectue des vérifications régulières afin de détecter les erreurs de facturation (475).

Les données d'hospitalisations proviennent de la banque MED-ÉCHO. Cette banque est considérée valide puisque la qualité des données médico-administratives qu'elle contient repose sur des informations provenant des dossiers médicaux puis codées par les archivistes des centres hospitaliers, limitant ainsi les erreurs de classification (466). Bien que plusieurs diagnostics puissent être codés dans MED-ECHO pour une même hospitalisation, seul un diagnostic psychiatrique principal a été retenu afin d'augmenter la spécificité. Par ailleurs, les coûts relatifs aux hospitalisations ont été estimés en utilisant le coût moyen *per diem* d'une

hospitalisation pédiatrique provenant des publications officielles et états financiers annuels du ministère de la santé et des services sociaux (436), multiplié par le nombre de jours d'hospitalisation. Le coût moyen général *per diem* inclut les dépenses de fonctionnement des différents centres d'activités (p. ex. soins infirmiers, services diagnostiques, alimentation, entretien, équipement médical) nécessaires au traitement des patients admis à l'hôpital pour des problèmes de santé physique ou psychiatrique.

Cette approche simple est considérée appropriée lorsque le type d'hospitalisation est le même entre les sujets (476) et basée ici sur l'hypothèse que les coûts moyens pour une hospitalisation en pédiatrie dans la population générale sont représentatifs de ceux en psychiatrie pour la population autiste. Un biais non-différentiel est possible si cette hypothèse ne correspond pas exactement au profil d'hospitalisation pour raisons psychiatriques en autisme dans notre échantillon. Toutefois, puisque ce biais serait non-différentiel, nous estimons qu'il n'aurait pas d'impact sur la direction des résultats ainsi que les conclusions de l'étude.

Notons en terminant que la distribution des coûts étant très asymétrique, la technique du bootstrap a été employée afin de tenir compte de ce type de distribution lors des analyses. Aussi, une analyse de sensibilité a été effectuée afin de tenir compte des données manquantes due à la perte au suivi. Nous avons utilisé la méthode d'imputation multiple (439) afin de combler les valeurs manquantes au niveau des services médicaux et coûts associés. Les résultats obtenus avec les données imputées ont été comparés aux résultats se limitant aux 1 227 individus ayant des données complètes sur les 5 années, et les conclusions sont demeurées les mêmes quant à l'utilisation des soins de santé psychiatriques. Les résultats obtenus en termes de coûts étaient également cohérents entre les deux cohortes, avec des différences notées toutefois en ce qui concerne la force des prédicteurs. De plus, il est important de rappeler que l'étude de l'axe 2 ne visait que les services et coûts psychiatriques, selon la perspective du système de soins de santé, excluant les services des professionnels en milieu externe hormis les médecins et les pharmaciens. Tel que mentionné précédemment (voir la section 4.5), les coûts associés à l'autisme dépassent largement ceux du système de soins. Notre étude ne visait donc pas à évaluer les autres coûts, paramédicaux, sociétaux, ou coûts d'opportunité pour les individus autistes ou leurs familles.

8.2.5 Mesure de l'obésité

L'étude de l'axe 3 a utilisé des codes ICD-9 tel qu'inscrits dans la base de données des services médicaux afin d'identifier les cas d'obésité. Les données anthropométriques des individus, dont le poids et la taille, ne sont pas répertoriées dans les bases médico-administratives. Le codage de l'obésité par un médecin peut être subjectif et n'informe pas sur les critères cliniques utilisés afin de poser ce diagnostic. L'absence de validation des codes de diagnostic de l'obésité dans la RAMQ peut donc introduire une fois de plus un biais de classification non-différentiel dans notre échantillon de jeunes autistes.

À notre connaissance, aucune étude de validation des codes d'obésité ICD-9 chez la population autiste ou pédiatrique en général n'a été publiée. Tel que mentionné précédemment, les études évaluant le lien entre l'obésité chez les jeunes autistes et les médicaments psychoactifs sont équivoques. Shedlock et coll. ont étudié ce lien dans une base données médico-administrative américaine en utilisant les mêmes codes ICD-9 que notre étude (213). La prévalence d'obésité dans leur étude était de 8,2 % chez les enfants autistes par rapport à 4,7 % chez les non autistes. Ces chiffres sont plus bas que la prévalence d'obésité citée dans plusieurs autres études américaines basées sur des registres ou des dossiers médicaux où le taux d'obésité chez les enfants autistes varie le plus souvent entre 17 et 30% (205). Les auteurs ont mentionné toutefois avoir validé leurs résultats démontrant une association dans un sous-échantillon pour lequel des données anthropométriques étaient disponibles (213). Bien que ces codes ne soient pas spécifiquement validés dans notre étude, d'après l'expérience clinique des experts consultés, de fortes variations de poids doivent être présentes pour que l'obésité soit codée par les médecins traitants. Ceci explique probablement la faible prévalence d'obésité (2,5 %) dans notre étude. Cette hypothèse tend à être supportée par les quelques études de validation des codes ICD-9 d'obésité chez les adultes provenant de différentes bases de données médico-administratives américaines (477-479). Les auteurs mentionnent que les codes étaient manquants pour la majorité des patients obèses. Il est donc fort possible qu'il en soit de même dans notre échantillon. Les individus utilisant des médications psychoactives seraient possiblement monitorés de façon plus systématique par les médecins quant à leur poids de par l'impact connu des certains de ces médicaments au niveau pondéral, dont les antipsychotiques atypiques. Toutefois, ce biais serait non-différentiel

puisque dans notre étude, les cas comme les témoins peuvent être utilisateurs ou non de médication psychoactive. Ce biais aurait toutefois pour effet de modifier la force d'association entre l'utilisation des antipsychotiques atypiques et l'obésité. Par exemple, des cas d'obésité non diagnostiqués chez des témoins non utilisateurs d'antipsychotiques atypiques auraient pour effet d'augmenter la force d'association observée dans notre étude.

8.2.6 Prédicteurs, variables d'ajustement et confondants potentiels

Une des limites des bases de données médico-administratives provient du fait qu'elles contiennent de l'information souvent limitée sur les facteurs de confusion potentiels (467, 468). Notamment les données relatives aux habitudes de vie (telles que l'alimentation, l'exercice, la consommation d'alcool et le tabagisme), ainsi que les valeurs cliniques et de laboratoire (telles que la tension artérielle, le cholestérol sanguin et la glycémie) sont habituellement absentes (465, 467). D'autre part, il peut être difficile d'ajuster pour la sévérité d'une condition à partir de ces bases de données (467, 468).

Les études de bases de données médico-administratives publiées évaluant l'impact de différents facteurs sur l'usage des médicaments psychoactifs et des soins de santé psychiatriques comportent diverses variables sociodémographiques et cliniques dont les plus fréquentes sont l'âge, le sexe, la race, le statut socio-économique, le milieu de résidence et la présence de comorbidités neuropsychiatriques (8, 366, 379, 433). Autre que la race, les bases de données de la RAMQ fournissent effectivement des informations similaires à ces mêmes variables. Elles ont été évaluées à l'entrée dans la cohorte et utilisées dans nos études des axes 1 et 2. Nous avons de plus tenté de tenir compte de la sévérité de la condition en stratifiant notre échantillon selon la prise antérieure de médication psychoactive, ce qui s'est avéré un déterminant important des coûts lors du suivi dans l'étude de l'axe 2.

Tel que discuté précédemment, la validité des codes ICD-9 de comorbidité neuropsychiatrique dans les bases de données de la RAMQ reste à être démontrée. L'utilisation des différentes classes de médicaments psychoactives dans notre échantillon est toutefois cohérente avec les comorbidités neuropsychiatriques répertoriées. Ajoutons de plus qu'au niveau diagnostic, il peut être difficile de différencier une comorbidité neuropsychiatrique des symptômes de l'autisme en soi. Ces incertitudes au niveau de la

validité des codes de comorbidités neuropsychiatriques pourraient aussi mener à un biais d'information dans notre échantillon de jeunes autistes mais résulteraient en une erreur de classification non-différentielle, et tendraient donc à affaiblir l'association. Notons toutefois que nos résultats en ce qui a trait aux comorbidités neuropsychiatriques comme prédicteurs de l'usage des soins psychiatriques sont significatifs, ce qui est aligné avec la littérature (366) ainsi qu'avec la pratique clinique des experts consultés dans le domaine de l'autisme.

En ce qui a trait à l'étude portant sur les facteurs associés à la survenue de l'obésité chez la population autiste, une limite importante à l'évaluation de certaines variables venait de la faible taille de notre échantillon. L'exploration de l'impact de différents médicaments psychoactifs à l'intérieur d'une même classe (p. ex. rispéridone vs aripiprazole ou ISRS vs TCA) n'a pu être possible dû au faible nombre de cas exposé à chacun de ces médicaments. De plus, l'absence de données sur les habitudes de vies ainsi que de variables cliniques détaillées dans les bases de données médico-administratives représente possiblement un plus grand défi dans le cadre de cette étude. L'étiologie de l'obésité chez les jeunes autistes est très probablement multifactorielle (205, 208, 211). Bien que certains des facteurs associés puissent être similaires à ceux dans la population pédiatrique générale, des risques supplémentaires spécifiques à l'autisme peuvent intervenir (211). Ceux-ci incluent une prédisposition génétique, des habitudes alimentaires inhabituelles et des niveaux d'activité physique réduits (205, 211). Le devis cas-témoin imbriqué dans une cohorte de jeunes autistes utilisé dans l'étude de l'axe 3 avait pour but de tenir compte de cette limite et ainsi diminuer ce biais de confusion. Effectivement, l'appariement des cas (obèses) et des contrôles (non-obèses) au niveau de l'âge, du sexe et de la date d'entrée dans la cohorte tient compte en principe de multiples covariables de confusion en plus d'être une façon efficace de contrôler pour les variables dépendantes du temps (441). À titre d'exemple, les divers autres troubles neuropsychiatriques mesurés dans notre étude étaient globalement bien équilibrés entre les cas et les contrôles à la date d'appariement. Néanmoins, un risque de confusion résiduelle est toujours possible.

Une plus longue durée et des doses plus élevées d'antipsychotiques ainsi que la polypharmacie psychoactive pourraient refléter une plus grande sévérité de l'autisme, une variable clinique qui n'était pas disponible dans notre étude. L'impact des symptômes et de la

sévérité de l'autisme sur l'obésité est équivoque dans la littérature avec certaines études rapportant une association (203, 209) et d'autres non (210, 461, 480). La race / ethnicité est un autre facteur non disponible dans notre base de données. Encore une fois, cette variable a été liée à l'obésité chez les enfants autistes dans quelques études (204, 208) alors que pour d'autres il n'y avait pas d'association (209, 460, 461). Bien que l'appariement effectuée dans notre niche de jeunes autistes ait, dans une certaine mesure, contrôlé pour certaines des caractéristiques inhérentes à l'autisme comme la génétique et les comportements typiques liés à l'alimentation et à l'activité physique, les variations entre les individus ainsi que celles liées à l'environnement familial n'ont pu être pris en compte. Par exemple, le statut d'obésité des parents et de la fratrie est un facteur prédictif important chez les enfants autistes (209). Plusieurs des cas d'obésité inclus dans notre échantillon n'utilisaient aucun médicament psychoactif, indiquant que d'autres facteurs de risque entreraient effectivement en jeu. Il n'en demeure pas moins que l'utilisation des médicaments psychoactifs et de la polypharmacie, en particulier avec les antipsychotiques atypiques, pourrait être un facteur aggravant dans une population déjà prédisposée.

8.3 Évaluation de la validité externe du programme de recherche

La validité externe réfère à la généralisabilité des résultats d'une étude à d'autres populations non étudiées et différentes de celle sur laquelle les résultats ont été tirés (462). Les banques de données de la RAMQ nous permettent d'obtenir des études basées sur de grandes tailles d'échantillons. Nous avons déjà précisé que la base de données des services médicaux inclut tous les résidents couverts par le régime d'assurance santé du Québec, tandis que la base de données pharmaceutiques inclut seulement les individus assurés par le régime public d'assurance médicaments, soit environ 43 % de la population du Québec. En 2017, le RPAM couvrait approximativement 3,6 millions de personnes dont 63 % sont âgées de moins de 64 ans (743 292 prestataires d'une aide financière de dernier recours et 758 745 adhérents) (420). Le fait que toute la population n'est pas couverte par le RPAM est une critique souvent associée aux études basées sur les données pharmaceutiques de la RAMQ (466).

La cohorte utilisée dans nos études pourrait donc surreprésenter les individus ayant un statut socio-économique inférieur. Ces personnes pourraient recourir moins fréquemment à

des approches thérapeutiques non médicamenteuses coûteuses, ce qui pourrait entraîner une utilisation différentielle des médicaments. Les résultats de nos études doivent donc être interprétés de manière à considérer cette limite. Un des avantages de nos études est que les médicaments y sont classés selon les classes AHFS, ce qui a permis de les regrouper par classe thérapeutique de façon similaire à ce qui a été fait dans d'autres études. Bien qu'une comparaison directe soit limitée en raison de différences méthodologiques, notons que les pourcentages d'utilisation de médicaments psychoactifs pendant le suivi (35,6- 53,2%) dans nos études des cas incidents concordent avec ceux rapportés dans les études nord-américaines publiées basées sur les cas prévalents (40-71%) (8, 238, 379, 433, 451) utilisant ces mêmes classes. Toutefois, différents pays font état de grandes variations dans les schémas de prescription psychopharmacologique (9, 239). Les études provenant de l'Europe occidentale suggèrent des pratiques de prescription plus conservatrices (239). Les facteurs contributifs peuvent inclure des variations dans les directives cliniques, l'accès différentiel aux soins de santé spécialisés et / ou les croyances culturelles (239, 481). Pour ces mêmes raisons, l'utilisation des autres soins de santé psychiatriques et donc des coûts associés pourraient aussi varier d'une juridiction à l'autre. Les résultats des études des axes 1 et 2 ne sont donc applicables qu'à des systèmes de soins comparables à celui du Québec pour une population comparable à celle étudiée. À cet égard, notre cohorte a inclus les enfants, adolescents et jeunes adultes de 25 ans et moins afin d'évaluer le continuum de l'usage des différents soins psychiatriques, chez des cas nouvellement diagnostiqués. Elle n'informe donc pas sur l'usage des soins psychiatriques passé cet âge.

Pour ce qui est de l'étude sur l'obésité, bien que le statut socio-économique puisse avoir une influence sur les habitudes de vie ainsi que possiblement sur la propension à utiliser des médicaments psychoactifs, rien ne porte à croire que ces facteurs puissent interférer avec le mécanisme d'action pharmacologique qui serait à la base de la prise de poids associée aux antipsychotiques atypiques. La niche de jeunes autistes assurés par le RPAM, utilisée pour cette étude cas-témoin qui contrôle en principe pour différents facteurs de confusion associés au TSA, devrait donc estimer un lien applicable à l'ensemble de la population autiste du même âge. Notons que les résultats obtenus pourraient être modifiés si l'obésité était étudiée dans une population d'autistes au profil sociodémographique différent.

Mentionnons aussi que l'échantillon à l'étude a été sélectionné entre janvier 1993 et mai 2011. Depuis l'approbation des antipsychotiques atypiques dans les années 90, il y a eu peu d'avancées au niveau pharmacologique dans le traitement de l'autisme (7, 223). Nos données sont donc représentatives de la situation actuelle quant au profil de traitements pharmacologiques existant pour l'autisme. Notons toutefois que l'aripiprazole a été inscrit à la section régulière de la Liste de médicaments du RPAM le 14 octobre 2010 (221). Il serait donc possible que la distribution des différents antipsychotiques ait légèrement changé à l'intérieur de cette classe de médicaments psychoactifs.

Bien que les classes de médicaments utilisées soient toujours les mêmes, rappelons que depuis 2013, la définition de l'autisme a quant à elle changé de façon officielle avec la publication du DSM-5 (5). Il semble qu'une portion des diagnostics de TED non spécifié et de syndrome d'Asperger ne satisfont plus les critères du TSA et seraient plutôt maintenant inclus sous le « trouble de la communication sociale pragmatique », une condition distincte du TSA. Puisqu'il n'est pas possible sur la base des diagnostics répertoriés dans la RAMQ de départager qui de ces individus ne satisferaient plus aux critères, nos résultats seraient donc applicables de façon non-différentielle aux 2 groupes.

8.4 Propositions d'amélioration et piste de travaux futurs

Tel que mentionné précédemment, plusieurs stratégies ont été mises de l'avant afin de contrôler pour certaines limites inhérentes aux bases de données de la RAMQ ainsi qu'à celles associées aux données disponibles pour la conduite de ce programme de recherche. Toutefois, d'autres avenues pourraient être explorées afin de confirmer la validité interne du projet et d'autant plus profiter à la communauté scientifique.

Une des limites de ce programme de recherche est que la sélection de nos cohortes est basée sur une définition de l'autisme n'ayant pas été spécifiquement validée dans les bases de données de la RAMQ. Il serait donc intéressant d'effectuer une étude de validation de différents algorithmes d'identification de cas (p. ex. 1 vs 2 diagnostics ICD-9; diagnostic posé par un pédiatre, psychiatre ou omnipraticien) afin de comparer les diagnostics répertoriés dans les bases de données de la RAMQ aux diagnostics déclarés par les professionnels de la santé, et ceci selon l'âge des individus provenant de différentes régions du Québec. Une étude de

validation ainsi que l'identification d'un algorithme de sélection optimal permettraient d'exploiter avec encore plus de précision la richesse des données administratives québécoises.

En ce qui a trait aux facteurs influençant l'utilisation et les coûts associés des différents soins de santé psychiatriques, il aurait aussi pu être intéressant d'approfondir l'analyse au niveau de certaines données sociodémographiques et cliniques. Par exemple, une exploration des données en fonction des 18 régions sociosanitaires du Québec aurait pu ajouter une information complémentaire à notre catégorisation dichotomique rural / urbain des individus. Aussi, les indices de défavorisations sociale et matérielle de Robert Pampalon auraient permis une catégorisation plus précise du statut socio-économique en fonction du secteur habité pour chacun des individus. Notons que ces derniers indices n'étaient pas disponibles pour analyse dans notre banque mais seraient disponibles dans les bases de données de la RAMQ. De plus, une analyse selon la spécialisation du médecin (médecine générale, type de spécialiste) aurait pu fournir des informations sur les différents profils des prescripteurs.

Au niveau des coûts, notons que les données MED-ECHO peuvent aussi fournir des informations concernant le niveau d'intensité des ressources utilisées lors des hospitalisations, soit le NIRRU. Cet indice nous informe de la "lourdeur" moyenne des soins de santé utilisés par la population pour chacun des centres hospitaliers de soins généraux et spécialisés. Ce poids attribué à l'hospitalisation de chaque individu, peu importe son âge ou lieu de résidence, peut par la suite être appliqué au coût moyen d'une hospitalisation typique au Québec pour une année donnée (419). Cette approche représenterait une alternative intéressante afin d'augmenter la précision des coûts hospitaliers pour chaque individu. Cependant, le NIRRU ne faisait pas partie de la banque de données utilisées pour ce projet.

L'objectif de notre deuxième étude était de décrire les différences au niveau sur l'usage des soins de santé psychiatriques et coûts associés ainsi que leurs prédicteurs, entre la première et la cinquième année suivant un diagnostic de TSA. Nos analyses ont donc été faites en ce sens. Une exploration des prédicteurs de coûts en fonction du niveau d'utilisation des différents services distinguant les grands utilisateurs de soins aurait aussi pu être faite. De plus, une autre approche qui aurait pu être explorée serait de traiter les données de chacune des 5 années simultanément de façon longitudinale en utilisant un modèle à effets mixtes (482) ou encore un modèle de croissance latente (483). Ces approches permettent d'analyser des

données à mesure répétées avec distribution non normale. Ces techniques auraient permis d'identifier les facteurs influençant l'ensemble des 5 années de suivi, sans toutefois permettre d'évaluer l'évolution des différences et de leurs facteurs associés à différents moments dans le temps.

Une autre piste de recherche, toute aussi importante dans la foulée de notre projet, serait une étude considérant le coût associé aux comorbidités non psychiatriques (p.ex. troubles gastro-intestinaux), celui des autres services offerts (thérapies comportementales ou autres) ainsi que les coûts indirects. Tel que vu précédemment, les services de deuxième ligne offerts par les CRDITED représenteraient environ 90% de l'enveloppe budgétaire du programme DI-TSA au Québec (388). Souhaitons que les travaux en cours au niveau de la base de données iCLSC permettent une plus grande granularité, ce qui serait utile afin d'évaluer de façon plus précise les ressources utilisées par individu. Notons toutefois que ceci ne tiendrait pas compte des services offerts aux jeunes dans le réseau de l'éducation. De plus, la perte de productivité et la mortalité prématurée sont considérablement élevées dans la population autiste. L'intégration sociale et le développement professionnel des personnes autistes sont souvent diminués étant donné la manifestation des symptômes. Cette caractéristique contribue ainsi à l'augmentation considérable du coût sociétal, où les coûts indirects seraient encore plus importants que les coûts directs (358). Une comparaison des différents coûts associés à l'autisme par rapport à d'autres troubles neurodéveloppementaux tels que la DI, le TDAH ou encore de la schizophrénie permettrait aussi un constat intéressant en fonction de l'impact budgétaire et sociétal de ces différentes conditions.

Pour ce qui est de notre étude sur l'obésité, une des limites importantes demeure la possibilité d'un biais de confusion résiduel dû au fait qu'il nous était impossible de contrôler pour certaines variables cliniques et d'habitudes de vie, potentiellement confondantes et non disponibles dans les banques de données de la RAMQ. Il serait intéressant de tenir compte de ces variables manquantes en utilisant une stratégie d'échantillonnage en deux étapes (*two-stage sampling*). Cette technique vise à collecter les informations concernant certaines variables manquantes à partir d'un sous-échantillon de la cohorte originale. Ces informations peuvent ensuite être étendues à l'ensemble de la cohorte par le biais de méthodes statistiques (484, 485). Cela permettrait ainsi d'ajuster pour ces facteurs de façon méthodologique dans

nos analyses. En plus de servir à l'ajustement, un sous-échantillonnage calibré chez nos cas et témoins permettrait aussi de valider nos résultats sur la base de données anthropométriques permettant de calculer de façon précise l'indice de masse corporelle des individus. Bien que la méthode d'échantillonnage en deux étapes soit très efficace, notons toutefois que les ressources et le temps nécessaires à la collecte de données, soit à partir de dossiers médicaux ou encore par questionnaire, sont très importants.

Notre étude visait à évaluer les différents facteurs associés à la survenue de l'obésité, dont les facteurs sociodémographiques et cliniques disponibles dans les bases de données de la RAMQ. Notons que l'utilisation d'un score de propension représentant la probabilité de recevoir une médication psychoactive aurait aussi permis un ajustement supplémentaire pour les facteurs de confusion. Toutefois, cet ajustement n'aurait pas permis d'évaluer spécifiquement l'impact des différents facteurs sociodémographiques et cliniques à notre disposition. Une suite logique à notre projet serait d'étudier les complications cardio-métaboliques associées à l'obésité chez cette même population, ce qui n'a pu être réalisé avec nos données de par la faible taille de notre échantillon. Il est bien connu que l'obésité est un facteur de risque d'hypertension, de diabète de type II et de dyslipidémie, qui elles-mêmes peuvent mener à un risque de mortalité accru. Ceci représente un champ de recherche encore peu exploré chez la population autiste. Les banques de données de la RAMQ, combinées à celles de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ) fournissant des données spécifiques sur le décès, pourraient s'avérer fort intéressantes afin d'explorer cette question de recherche et ainsi contribuer à l'avancement des connaissances sur l'usage à long terme de la médication psychoactive en situation réelle dans la population autiste.

8.5 Perspectives et besoins au niveau la recherche

Outre l'avancement des connaissances engendré par chacun des trois axes de recherche constituant ce programme, il serait important d'apporter un regard allant au-delà des résultats obtenus. Un survol des défis associés à l'offre de service au Québec ainsi qu'une synthèse de différentes lacunes au niveau de l'état des connaissances en ce qui a trait à l'usage des différents traitements en autisme s'imposent pour conclure cette thèse.

8.5.1 Reconnaissance gouvernementale et services au Québec

Depuis plus d'une vingtaine d'années, le gouvernement québécois a adopté différentes orientations ministérielles concernant l'autisme ainsi qu'élaboré différents plans d'action (391) dont *Un geste porteur d'avenir* (2003) (486) et le plus récent, *Plan d'action sur le trouble du spectre de l'autisme 2017-2022* (487, 488). Ces mesures faisant partie du programme TSA du gouvernement ont pour but de mettre en place un réseau de services capable de répondre aux besoins particuliers des personnes autistes et de leurs proches afin de favoriser l'intégration, l'inclusion et la participation sociales de ces personnes. Depuis 2003, trois rapports du Protecteur du Citoyen (2009, 2012, 2015) et quatre bilans du MSSS (2005, 2009, 2012 et 2016) ont été déposés afin de rendre compte de la mise en œuvre des orientations ministérielles et de l'évolution des services liés aux mesures du programme (391, 489).

Malgré l'augmentation constante du financement pour les programmes DI-TSA au Québec, l'implantation des services pour l'autisme demeure partielle et ceux mis en place éprouvent souvent des problèmes organisationnels (224, 391). Les délais d'attente trop longs pour les services (incluant les ICI), l'accès difficile aux médecins/spécialistes et le manque de continuité entre les services comptent parmi les nombreux problèmes mentionnés dans le dernier bilan du MSSS (391). Dans ce contexte, plusieurs parents se tournent vers les services privés afin que leurs enfants puissent recevoir les soins dont ils ont besoin, mais ceux-ci sont généralement onéreux: le coût d'une évaluation diagnostique par le secteur privé se situait entre 800 et 1500 \$ CAD en 2013 (417) alors que le coût annuel pour les interventions comportementales en 2009 variait entre 15 000 et 55 000 \$ CAD (en fonction du type et de l'intensité des traitements) (224). Ces coûts sont prohibitifs pour plusieurs familles, ce qui limite grandement l'accessibilité aux services susceptibles d'améliorer la condition des enfants et d'aider ces familles (489).

En ce sens, le dernier bilan du MSSS souligne l'urgence d'agir et propose de nombreuses mesures regroupées en quatre domaines d'« actions structurantes » qui doivent ultimement permettre de redresser la situation de la formule actuelle au Québec (391). Par ailleurs, dans son « Plan d'action sur le TSA 2017-2022 » annoncé officiellement en mars 2017, le gouvernement québécois prévoit consacrer 29 M\$ par année jusqu'en 2022 afin

d'améliorer les services pour les enfants et le soutien aux familles (487, 488). Ces investissements serviront entre autres au financement des organismes afin d'éliminer les listes d'attentes ceci, ayant pour but d'augmenter le nombre d'enfants de moins de 5 ans bénéficiant du programme d'ICI et de services de réadaptation ainsi que d'augmenter le soutien des familles au niveau des services de répit, de dépannage et de gardiennage (488). Ces investissements doivent également permettre une continuité des services à la fin de la scolarisation afin de favoriser l'intégration au marché du travail.

Il est intéressant de mentionner qu'une étude exploratoire de Senechal et coll. (2011) a fait une évaluation qualitative du programme « *Le Pacte pour l'emploi : Le Québec de toutes ses forces* » au niveau de l'autisme et du syndrome d'Asperger (490). Ce programme a pour but de faciliter l'intégration professionnelle des personnes peu impliquées dans le marché du travail. Pour cette étude, 10 agents de centres d'emploi différents dans 6 régions sociosanitaires du Québec ont été interviewés. La plupart d'entre eux ont jugé qu'il y avait des manques au niveau du nombre et de la qualité des emplois offerts ainsi qu'au niveau des ressources humaines disponibles et de leur formation pour composer avec des personnes autistes. Cet article conclut donc que « beaucoup reste à faire pour améliorer les services de soutien à l'insertion professionnelle et au maintien de l'emploi des adultes autistes » (490).

Finalement, tel que vu précédemment, les coûts associés à l'autisme dépassent largement ceux couverts par le système de soins. Les coûts sociétaux de l'autisme au Canada et au Québec demeurent à être évalués de façon formelle.

8.5.2 Recommandations de l'INESSS

Nos résultats indiquent que suite à un diagnostic d'autisme, l'utilisation importante de soins psychiatriques ainsi que l'usage croissant de médicaments et polypharmacies psychoactives sont associés à des coûts considérables. Ceci contraste de façon importante avec le manque de données probantes soutenant leur utilisation dans cette population. En ce sens, nos données s'alignent avec les recommandations de l'INESSS quant au besoin d'une réflexion sur la place des traitements pharmacologiques dans l'offre de services chez les jeunes autistes.

Malgré la volonté d'offrir des services reconnus, les données scientifiques concernant l'efficacité des interventions demeurent toutefois fragmentaires. C'est donc à des fins de diversification de l'offre de services et dans une perspective d'efficacité que le MSSS a demandé à l'INESSS de documenter et d'évaluer les pratiques d'adaptation et de réadaptation chez les enfants autistes au Québec. Ces travaux ont été publiés en 2014 dans *L'efficacité des interventions de réadaptation et des traitements pharmacologiques pour les enfants de 2 à 12 ans ayant un trouble du spectre de l'autisme : édition révisée* (224). Tel que décrit précédemment (voir la section 4.3), les traitements pharmacologiques ont été inclus dans cette évaluation puisque les médicaments prescrits aux enfants autistes font partie de l'offre de service du MSSS.

Les recommandations de ce rapport ont été formulées à partir de trois sources : une revue systématique des données de recherche mise en contexte pour le Québec, trois guides de bonnes pratiques cliniques et les données contextuelles recueillies auprès des parties prenantes.

Interventions de réadaptation

Suivant les auteurs de la revue systématique et des trois guides de bonnes pratiques cliniques consultées, aucune intervention de réadaptation ne peut répondre aux besoins de tous les enfants, ni être en mesure de restaurer un niveau de fonctionnement typique. La recherche aussi bien que l'expérience clinique indiquent que des sous-groupes d'enfants répondent mieux que d'autres à une intervention donnée. De façon générale, les niveaux de preuve quant aux effets rapportés pour les interventions de réadaptation (faible pour une intervention et insuffisant pour les autres) ne permettent pas d'affirmer que les conclusions des études ne pourraient être modifiées ultérieurement. Il apparaît néanmoins que certaines études ont rapporté de façon constante des effets positifs de certaines interventions jugées pertinentes pour le Québec. L'INESSS a donc recommandé :

- que l'ICI demeure l'intervention privilégiée pour les enfants d'âge préscolaire compte tenu de ses effets sur le fonctionnement cognitif, le langage et les comportements adaptatifs;
- que pour atteindre le niveau d'intensité minimal (20 heures) nécessaire, les ICI et les techniques éducatives comportementales générales (y compris l'enseignement par essai

distinct, l'enseignement fortuit et l'enseignement des habiletés pivots) devraient faire l'objet d'une implantation large et suivie, de formation et de supervision auprès des intervenants, des parents et autres adultes significatifs;

- que les interventions centrées sur l'attention conjointe et le jeu symbolique soient incluses dans les services aux enfants d'âge préscolaire, en raison de leurs effets sur le développement des habiletés de communication préalables à la participation sociale;
- que les interventions suivantes soient privilégiées dans le développement des services pour les enfants d'âge scolaire : le modèle TEACCH; l'entraînement en groupe aux habiletés sociales; la thérapie cognitivo-comportementale et la formation à l'approche cognitivo-comportementale, liées à la gestion des émotions et des comportements indésirables;
- que la formation des parents soit considérée comme prioritaire. Celle-ci devrait prendre deux formes : une formation parentale intensive dans des situations particulières telles que l'annonce du diagnostic, le début d'une nouvelle intervention (ICI principalement), les transitions, une formation continue et un accompagnement pour les comportements indésirables, les relations parents-enfants et la vie quotidienne en général.

Traitements pharmacologiques

L'évaluation de l'usage des médicaments psychotropes était basée sur les données du « Portrait de l'usage de médicaments chez les enfants et les adolescents ayant un diagnostic de TSA... » publié par l'INESSS en 2013 (voir la section 4.3). Selon les données incluses dans la revue systématique, aucun traitement pharmacologique spécifique ne permettrait de traiter les personnes autistes. Les deux médicaments antipsychotiques les plus utilisés, la rispéridone et l'aripiprazole, ont été considérés — avec un niveau de preuve élevé ou modéré — comme des traitements pouvant être efficaces contre les comportements problématiques et répétitifs. L'INESSS a donc recommandé :

- qu'une réflexion soit entreprise sur la place des traitements pharmacologiques dans les services aux enfants;
- que des études plus approfondies soient effectuées afin de situer la place des traitements médicamenteux parmi l'éventail des interventions disponibles. Selon eux, il serait

intéressant de comparer ces traitements aux interventions et aux effets de leurs combinaisons, mais aussi de chercher à savoir si l'usage des médicaments permet parfois de compenser un manque de services d'évaluation ou de soutien;

- que tous les intervenants soient sensibilisés au fait que près du tiers des enfants inscrits au RPAM avec un diagnostic de TSA reçoivent des médicaments psychotropes; qu'ils soient informés de l'efficacité démontrée et des effets indésirables importants de la rispéridone et de l'aripiprazole pour des indications précises de même que de l'inefficacité démontrée de la sécrétine.

8.5.3 Besoins au niveau de la recherche

Bien que diverses recherches basées sur des découvertes issues de la génomique et des neurosciences soient en cours, il n'existe encore aucun traitement pharmacologique visant les symptômes caractéristiques (*core symptoms*) de l'autisme (293). Les médicaments psychoactifs, lorsqu'utilisés à bon escient pour traiter différentes comorbidités associées, peuvent permettre d'améliorer le niveau de fonctionnalité des individus autistes (491). Selon les différentes normes de pratique toutefois, les approches non pharmacologiques devraient demeurer la première intention de traitement (6, 143, 263, 318). Certaines données suggèrent aussi que l'utilisation de médication psychoactive en combinaison avec des approches non pharmacologiques serait plus efficace que la médication utilisée seule (492, 493), ou encore que la prise en charge par une équipe multidisciplinaire spécialisée permettrait une réduction de l'utilisation de ces médicaments (494). Aussi, maintenant que des études démontrent un impact positif de la metformine sur la gestion du poids des jeunes autistes (293), il serait important de s'assurer que cette approche ne mène pas seulement à l'addition d'un médicament supplémentaire comme solution. Cette pratique devrait plutôt faire partie d'une prise en charge optimale lorsque la médication psychoactive demeure nécessaire et que les approches non pharmacologiques pour la gestion des problèmes métaboliques ne sont pas suffisantes. De plus amples recherches en ce qui a trait à la place de la metformine dans le traitement de l'obésité en autisme, ainsi que l'innocuité de cette pratique à long terme sont donc nécessaires (495).

À la lumière des différents rapports faisant état des manques importants au niveau de l'offre de services, les investissements annoncés par le gouvernement du Québec dans son plan d'action 2017-2022 sont nécessaires et bienvenus. Notons toutefois que le manque de données probantes et les problèmes d'accès aux différentes interventions non pharmacologiques rendent ardu une prise en charge optimale. Malgré le fardeau économique considérable que les interventions ICI représentent, il y a peu de preuves de l'efficacité à long terme de telles interventions sur lesquelles appuyer les décisions d'allocation des ressources. Certaines études suggèrent que les effets potentiels des ICI chez les jeunes enfants pourraient réduire le coût de prise en charge des individus autistes et le fardeau de cette condition pour les familles et la société. Trois études en Ontario ont estimé les économies réalisables si le programme public en vigueur dans cette province était modifié afin d'améliorer l'accès à ce type de thérapie (496-498). Les estimations des économies présentées ne sont toutefois valides que si les hypothèses sur lesquelles elles sont fondées le sont également. Les améliorations attribuées à ces interventions sont questionnées en fonction du cours naturel du développement des jeunes autistes (60, 499). En plus de demander beaucoup de ressources, les ICI précoces sont très exigeantes pour les enfants. L'utilité de leur implantation à grande échelle sur la base des preuves actuelles demeure pour certains incertaine et contestée (60, 500). Il est aussi intéressant de noter que les thérapies comportementales intensives ne font pas explicitement partie des recommandations de NICE (225).

Il serait donc important de pouvoir discerner les caractéristiques individuelles et les contextes permettant de prédire le succès à court et à long terme des différentes approches, tant au niveau pharmacologique, comportemental ou autre, utilisées seules ou de façon simultanée. Des études randomisées prospectives de type SMART (*Sequential, Multiple Assignment, Randomized Trials*) par exemple, évaluant l'efficacité de différents algorithmes et arbres décisionnels de traitement contribueraient grandement à l'avancement des connaissances (501, 502). Des études cliniques robustes et à long terme, évaluant différentes approches thérapeutiques en tenant compte de l'innocuité des médicaments, et basées sur le profil symptomatologique et/ou génétique de sous-groupes d'autistes sont grandement nécessaires (293, 503, 504). La complexité et les coûts associés demeurent toutefois des enjeux majeurs dans la conduite de telles études. Les études observationnelles demeurent une

source importante d'information dans ce contexte. Elles devraient se poursuivre sur des cohortes et/ou registres incluant de grands échantillons représentatifs de la population autiste, idéalement suivis de façon prospective et longitudinale afin de mieux caractériser l'impact des différentes modalités de traitement en situation réelle (505). De nombreuses publications soulignent aussi le manque d'analyses coût-efficacité et coût-bénéfice des différents médicaments, thérapies et services d'interventions pour l'autisme (357, 385, 389). Des études effectuées sur des bases scientifiques solides sont donc nécessaires afin d'identifier les soins et services susceptibles de bénéficier à la population autiste et leur famille, tout en modérant l'accroissement anticipé du coût de l'autisme pour la société. Ceci implique aussi de faire un plus grand nombre de recherches sur les traitements et les interventions chez les adultes, qui présentement sont peu desservis par rapport aux enfants (4, 293). Sans ces données, malgré des investissements considérables de la part des gouvernements, il demeurera difficile d'assurer une offre de services et de soins répondant aux multiples besoins de la population autiste de façon optimale.

8.6 Conclusion

En conclusion, ce programme de recherche a permis l'obtention de données importantes concernant l'évolution du profil d'utilisation des médicaments psychoactifs et des autres soins de santé psychiatriques ainsi que des coûts associés dans les années suivant un diagnostic d'autisme. Notre première étude montre que parmi les enfants et les jeunes autistes nouvellement diagnostiqués, l'usage de médications et de polypharmacie psychoactives augmentent avec l'âge et les années écoulées depuis le diagnostic. Les résultats de notre deuxième étude rapportent que l'utilisation et les coûts des consultations médicales et hospitalisations psychiatriques diminuent dans les années suivant un diagnostic d'autisme, alors que la consommation de médication psychoactive augmente de façon constante. De plus, les antipsychotiques représentent plus de la moitié des dépenses en médication psychoactive. Finalement, notre troisième étude suggère que l'utilisation des antipsychotiques atypiques à long terme n'est pas sans conséquence et serait un facteur supplémentaire contribuant au risque d'obésité déjà présent chez cette population.

Ces observations au niveau du parcours de soins des jeunes personnes autistes dans les années suivant leur diagnostic contrastent avec le peu de données soutenant de telles pratiques de prescription et soulèvent des questions concernant l'accès aux soins de santé à long terme ainsi que l'impact de telles pratiques sur la santé globale des personnes autistes. Nos études soulignent l'importance de réaliser des recherches afin d'identifier les approches thérapeutiques, médicamenteuses ou non, assurant une prise en charge optimale et à long terme. Ceci, tant dans une optique d'optimisation des ressources au niveau du système de santé que d'augmentation de la qualité de vie des personnes autistes et de leurs familles.

Annexe 1

Tableau comparatif du diagnostic de l'autisme selon le DSM-IV-TR et le DSM-5

Le tableau de l'annexe 1 présente côte à côte les principales informations concernant les systèmes et critères utilisés (1a) pour le diagnostic du trouble envahissant du développement (TED) et du trouble autistique dans le DSM-IV-TR (26) et du trouble du spectre de l'autisme (TSA) dans le DSM-5 (5). Le tableau de l'annexe 1b présente la classification selon le niveau de soutien requis par les individus et les critères par domaine psychopathologique qui sont utilisés par le DSM-5 pour établir le niveau de sévérité du TSA.

Comparaison	DSM-IV-TR	DSM-5
Diagnostic	Trouble envahissant du développement	Trouble du spectre de l'autisme
Sous catégories	<ul style="list-style-type: none">• Trouble autistique• Syndrome d'Asperger• Syndrome de Rett• Trouble désintégratif de l'enfance• TED non spécifié	Aucune : <ul style="list-style-type: none">• le TSA constitue une seule catégorie et inclus chacun des TED, à l'exception du syndrome de Rett;• ce dernier devient une condition génétique devant être spécifiée lorsqu'il est associé au TSA.
Diagnostic	Trouble autistique	Trouble du spectre de l'autisme
Domaines de symptômes psychopathologiques	<ul style="list-style-type: none">• Altération qualitative des interactions sociales;• Altération qualitative de la communication;• Comportements, intérêts et activités à caractère restreint, répétitif et stéréotypé.	<ul style="list-style-type: none">• Déficit persistant de la communication et des interactions sociales;• Comportements, intérêts et activités à caractère restreint et répétitif.
Critères diagnostiques	Les individus doivent satisfaire au moins six critères parmi les trois grands domaines de symptômes psychopathologiques.	Les individus doivent satisfaire les trois critères au niveau de la communication et des interactions sociales et deux des quatre critères des comportements/intérêts restreints et répétitifs . Il est spécifié que les critères peuvent être satisfaits sur une base historique.
Domaines psychopathologiques		
Apparition des symptômes	Retard ou caractère anormal du fonctionnement, débutant avant l'âge de trois ans dans au moins un des domaines suivants : <ul style="list-style-type: none">A) interactions sociales;B) langage nécessaire à la communication sociale;C) jeu symbolique ou d'imagination.	Les symptômes doivent être présents tôt durant le développement, mais pas nécessairement avant l'âge de trois ans (p. ex. apparents lorsque les exigences sociales surpassent les capacités de l'enfant).

Sévérité	L'évaluation de la sévérité n'est pas nécessaire pour établir un diagnostic.	La sévérité doit être déterminée d'après le soutien que nécessitent les individus dans les deux domaines de symptômes psychopathologiques (du niveau 1 « requérant un soutien », jusqu'au niveau 3 « requérant un soutien très important » – voir tableau 1b).
Exclusion	Si les symptômes peuvent mieux s'expliquer par le diagnostic d'un autre TED.	<ul style="list-style-type: none"> • Si les symptômes peuvent mieux s'expliquer par une déficience intellectuelle ou un retard général du développement. • Les déficits de la communication et des interactions sociales non associés à des intérêts/comportements restreints et répétitifs sont diagnostiqués comme trouble de la communication sociale pragmatique.
Comorbidités et spécifications	Les diagnostics de trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité et de trouble des mouvements stéréotypés ne peuvent être établis en présence d'un trouble autistique.	<p>Le DSM-5 demande de spécifier :</p> <p>A) la sévérité des symptômes dans les deux domaines psychopathologiques (selon le niveau de soutien);</p> <p>B) les capacités cognitives : accompagné ou non d'une déficience intellectuelle;</p> <p>C) les compétences langagières : accompagné ou non d'une altération du langage;</p> <p>D) si le TSA est associé à des conditions médicales, génétiques ou environnementales connues.</p> <p>E) s'il est associé à d'autres troubles neuro-développementaux, mentaux ou comportementaux;</p> <p>F) s'il est accompagné de catatonie.</p>

Annexe 1A Critères diagnostics spécifiques de l'autisme

Critères spécifiques :	DSM-IV-TR	DSM-5
Altérations sociales	<p>Au moins deux des symptômes suivants doivent décrire les altérations qualitatives des interactions sociales :</p> <p>A) altération marquée de comportements non verbaux utilisés pour réguler les interactions sociales (p. ex. contact oculaire, mimique faciale, postures et gestes);</p> <p>B) incapacité à établir des relations avec les pairs correspondant au niveau du développement;</p> <p>C) le sujet ne cherche pas spontanément à partager ses plaisirs, ses intérêts ou ses réussites avec d'autres personnes (p. ex., ne cherche pas à montrer du doigt ou à apporter les objets qui l'intéressent);</p> <p>D) manque de réciprocité sociale ou émotionnelle.</p>	<p>Chacun des trois symptômes suivants doit décrire les déficits persistants de la communication et des interactions sociales :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. altération de la réciprocité des interactions sociales et émotives (p. ex. approche sociale anormale, incapacité ou difficultés à amorcer et maintenir des conversations, des interactions sociales); 2. altération de la compréhension et de l'élaboration des comportements non verbaux de communication sociale (p. ex. intégration déficiente des expressions faciales, des contacts visuels, de la gestuelle et des intonations de la voix); 3. altération de la capacité à développer et maintenir des relations sociales. Altération de la compréhension des normes relationnelles dans différents contextes sociaux (p. ex. inaptitude à comprendre des jeux et des situations imaginaires, absence d'intérêt envers les autres).

Critères spécifiques :	DSM-IV-TR	DSM-5
<p>Communication et langage</p>	<p>Au moins un des symptômes suivants doit décrire les altérations qualitatives de la communication :</p> <p>A) retard ou absence totale de développement du langage parlé sans tentative de compensation par d'autres modes de communication (p. ex., gestes et mimiques);</p> <p>B) incapacité marquée à engager ou à soutenir une conversation avec autrui chez les sujets maîtrisant suffisamment le langage;</p> <p>C) usage stéréotypé et répétitif du langage, ou langage idiosyncrasique (c.-à-d. propre à l'individu);</p> <p>D) absence de jeu imaginaire de « simulation » varié et spontané, ou de jeu d'imitation sociale correspondant au niveau de développement.</p>	<p>Considérant leur nature sociale, les altérations de la communication ont été incorporées dans les déficits de la communication et des interactions sociales :</p> <ul style="list-style-type: none"> • il est spécifié que les déficits de communication et d'interaction doivent se manifester dans différents contextes sociaux; • les déficits de langage sont exclus des critères diagnostiques du TSA, mais doivent être spécifiés dans le diagnostic lorsqu'ils sont présents; • les incapacités concernant les jeux de simulation et d'imitation sociale sont incluses dans les déficits de la communication et des interactions sociales. • les phonations stéréotypées doivent être considérées parmi les comportements restreints et répétitifs.

Critères spécifiques :	DSM-IV-TR	DSM-5
Intérêts restreints et stéréotypies	<p>Au moins un des symptômes suivants doit décrire les comportements, intérêts et activités à caractère restreint, répétitif et stéréotypé :</p> <p>A) préoccupation circonscrite à un ou plusieurs centres d'intérêt restreints et stéréotypés, atypique dans l'intensité ou l'orientation;</p> <p>B) adhésion apparemment inflexible à des habitudes ou à des rituels spécifiques et non fonctionnels;</p> <p>C) maniérismes moteurs stéréotypés et répétitifs (p. ex., battements des mains ou des doigts, mouvements complexes du corps);</p> <p>D) préoccupations persistantes pour certaines parties des objets.</p>	<p>Au moins deux des quatre symptômes suivants doivent décrire les comportements, intérêts et activités à caractère restreint et répétitif :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. utilisation d'objets, de discours/paroles et de gestuelles/mouvements stéréotypés et répétitifs; 2. adhésion inflexible à des routines et des comportements ritualisés; résistance excessive aux changements; 3. champs d'intérêt fixes et restreints paraissant anormalement intenses dans leurs orientations et leurs approches (p. ex. fixation et préoccupation persistante); 4. hyper ou hypo réactivité aux stimuli sensoriels. Ou des intérêts inhabituels pour des aspects sensoriels de l'environnement (p. ex. fascination pour la lumière).

Annexe 1B Classification et critères de sévérité des symptômes selon le DSM-5

Sévérité	Communication sociale	Comportements restreints et répétitifs
Niveau 3 Nécessite un soutien <u>très important</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Altération sévère des aptitudes pour la communication verbale et non verbale entraînant des incapacités sévères de fonctionnement social; • Incapacité à amorcer des interactions sociales et réponse minimale aux approches faites par les pairs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Préoccupations, rituels, comportements répétitifs marqués qui interfèrent avec le fonctionnement; • Détresse marquée lorsque les rituels/routines sont interrompus; • Grandes difficultés à rediriger les intérêts (très forte fixation), inflexibilité des comportements.
Niveau 2 Nécessite un soutien <u>important</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Altération marquée des aptitudes pour la communication verbale et non verbale; • Incapacité sociale apparente même avec du soutien; ouverture limitée à amorcer des interactions sociales et réponse réduite aux approches faites par les pairs. 	<ul style="list-style-type: none"> • Préoccupations, rituels, comportements répétitifs assez fréquents pour limiter le fonctionnement dans une variété de contextes; • Frustration apparente quand les rituels/routines sont interrompus; difficulté à rediriger les intérêts (fixation), inflexibilité des comportements.
Niveau 1 Nécessite <u>un soutien</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Sans un soutien en place, altération notable des communications sociales; • Difficulté à amorcer une interaction sociale, réponse souvent inadéquate aux approches des pairs; • Faible intérêt pour les interactions sociales. 	<ul style="list-style-type: none"> • Préoccupations, rituels et comportements répétitifs qui interfèrent significativement avec le fonctionnement dans au moins un contexte; • Résistance aux tentatives pour interrompre les rituels/routines ou rediriger les intérêts.

Annexe 2

Tableau récapitulatif des études sur le surpoids et l'obésité chez les individus autistes

Le tableau présente un résumé des résultats des études ayant évalué la prévalence du surpoids et/ou de l'obésité dans la population autistes. Un résumé des informations concernant l'impact des médicaments psychoactifs sur le poids des personnes autistes est également présenté pour les études ayant inclus ce facteur dans leur analyse. La plupart des études ont été faites chez les enfants et les adolescents. Ces études sont présentées en premiers. Trois études chez les adultes sont présentées à la fin du tableau.

Abréviations : **AS ATN** – *Autism speak Autism Treatment Network*; **CHAMPS** – *Children's Activity and Meal Patterns Study*; **IAN** – *Interactive Autism Network*; **NHANES** – *National Health and Nutrition Examination Survey*; **Moy** – moyenne; **NHIS** – *National Health Interview Survey*; **NSCH** – *National Survey of Children's Health*; **UFMG** – *Federal University of MinasGerais*; **WAABR** – *Western Australian Autism Biological Registry*

Abréviations médicaments psychoactifs : **AAA** – agoniste α – adrénergique; **AC** – anticonvulsivant; **AD** – antidépresseur; **AP** – antipsychotique; **APA** – antipsychotique atypique; **ATDAH** – agent contre le TDAH; **ISRS** – inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine; **SH** – stabilisateur d'humeur; **STM** – stimulant

Article; Type d'étude; Mesures anthropométriques	Échantillon (n)			Taux de surpoids (%)			Taux d'obésité (%)			Surpoids et obésité (%)		
	Âge	Autisme*	Groupe contrôle [¥]	Autiste	Contrôle	Différent [§]	Autiste	Contrôle	Différent	Autiste	Contrôle	Différent
Pays; sujets/sources des données; période analysée.				Résultats sur l'impact des médicaments psychoactifs, lorsqu'évalués.								
Ho et coll. (1997); Étude prospective; évaluation médicale.	moy : 13,3	54	–	–	–	–	42,6	–	–	–	–	–
Canada; jeunes autistes référés au <i>Sunny Hill Health Centre for Children</i> de Vancouver.												
Whiteley (2004); Étude transversale; rapportées par les parents.	2 - 12	50	–	42,0	–	–	10,0	–	–	52,0	–	–
R.-U.; Bases de données d' <i>Autism Research Unit de l'University of Sunderland</i> ; 2001 - 02.												
Curtin et coll. (2005); Étude transversale (chart review); évaluation médicale.	3 - 19	42	comparatif: NHANES 1999 - 00	19,0	16,0	–	35,7	31,0	–	54,7	47,0	–
É.-U.; dossiers médicaux du <i>Tufts-New England Medical Center</i> de Boston; 2002 - 03.												
Xiong et coll. (2009); Étude prospective; prises par les chercheurs.	2 - 11	429	–	33,6	–	–	18,4	–	–	52,0	–	–
Chine; enfants recrutés dans une école pour autistes; 1999 – 06.												
Chen et coll. (2010); Étude transversale; NSCH : rapportées par les parents/répondants.	10 - 17	247	total : 46 707	–	–	–	23,4	total : 14,8	Oui	–	–	–
É.-U.; NSCH 2003 – 04.												

Références : (506); (507); (508); (509); (510); * Selon les études peut référer à l'autisme, au TSA ou aux TED; ¥ Lorsque précisé, peut-être remplacé dans le tableau par le nombre total de sujets dans l'échantillon (total) ou la provenance des données utilisées comme taux comparatif (comparatif); § Différence statistiquement significative entre les groupes : oui, non ou non applicable (–).

Article;	Échantillon			Taux de surpoids (%)			Taux d'obésité (%)			Surpoids et obésité (%)		
Curtin et coll. (2010); Étude transversale; NSCH : rapportées par les parents/répondants.	3 - 17	483	total : 85 272	–	–	–	30,4	23,6	non (p = ,052)	–	–	–
É.-U.; NSCH 2003 – 04.												
Rimmer et coll. (2010); Étude transversale; rapportées par les parents.	12 - 18	159	12 973	42,5	28,8	oui	24,6	13,0	oui	67,1	41,8	–
É.-U.; sujets recrutés via des organisations de santé dans 49 états en 2008 – 09; les données sur les jeunes sans troubles intellectuels/développementaux ont été obtenues du sondage <i>Youth Risk Behavior Survey</i> de 2007.												
Xia et coll. (2010); Études de cas; prises directement pour l'étude.	2 - 9	111	–	24,3	–	–	7,2	–	–	31,5	–	–
Chine; enfants du <i>Child Development and Behavior Research Center of Harbin Medical University</i> ; 2007 – 09.												
Evans et coll. (2012); Étude transversale; prises pour l'étude <i>Children's Activity and Meal Patterns Study</i> (CHAMPS)	3 - 11	53	58	26	22	non	17	9	non	43	31	–
É.-U.; données de l'étude CHAMPS, les enfants présentant des conditions ou une médication affectant l'appétit ou le poids étaient exclus de l'analyse; 2008 – 2009.												
Hyman et coll. (2012); Étude prospective (cohorte); autistes : prises pour l'étude; non- autistes : prises selon les instructions du NHANES.	2 - 11	367	362	2 - 5 : 16	2 - 5 : 7	2 - 5 : oui	2 - 5 : 14	2 - 5 : 9	2 - 5 : oui	2 - 5 : 30	2 - 5 : 16	–
				6 - 11 : 11	6 - 11 : 13	6 - 11 : non	6 - 11 : 16	6 - 11 : 21	6 - 11 : non	6 - 11 : 27	6 - 11 : 34	–
É.-U.; participants autistes recrutés de 2009 à 2011 via 5 sites américains du réseau ATN, données du NHANES de 2007 – 08 utilisés pour former le groupe contrôle.												

Références: (202); (511); (512); (513); (514);

Article; Type d'étude; Mesures anthropométriques	Échantillon (n)			Taux de surpoids (%)			Taux d'obésité (%)			Surpoids et obésité (%)		
	Âge	Autiste	Contrôle	Autiste	Contrôle	Différent	Autiste	Contrôle	Différent	Autiste	Contrôle	Différent
Memari et coll. (2012); Étude prospective; prises directement dans les écoles.	5 - 17	113	comparatif pour l'Iran: Motlagh et coll. (2011)	13,3	12,8	–	27,4	3,4	–	40,7	16,2	–
Iran; dossiers d'étudiants fréquentant des écoles spécialisées pour l'autisme de Téhéran; 2010 – 11.												
Bandini et coll. (2013); Étude transversale; prises pour l'étude CHAMPS.	3 - 11	56	58	26	22	non	–	–	–	–	–	–
É.-U.; données de l'étude CHAMPS, les enfants utilisant une médication affectant l'appétit et/ou le poids étaient exclus de l'analyse; 2008 – 2009.												
Bicer & Alsaffar (2013); Étude transversale; Prises directement par un chercheur	4 - 18	164	–	26,2	–	–	32,3	–	–	58,5	–	–
Turquie; jeunes inscrits au <i>Autism rehabilitation centers</i> d'Istanbul; 2012.												
Egan et coll. (2013); Étude transversale (chart review); évaluation médicale.	2 - 5	273	–	17,2	–	–	21,9	–	–	39,1	–	–
É.-U.; enfants identifiés parmi les patients d'un hôpital américain.				L'usage des médicaments psychoactifs (AAA, AC, APA, STM) n'a pas été associé au surpoids et à l'obésité.								
Broder-Fingert et coll. (2014), Étude transversale (chart review); évaluation médicale.	2 - 20	Autisme: 2075 Asperger: 900	3696	14,8	10,9	oui	23,2	6,3	oui	38,0	17,2	–
É.-U.; jeunes patients du <i>MassGeneral Hospital for Children</i> de Boston; 2008 – 11.				L'usage des médicaments psychoactifs (AC, AD, AP, STM) n'a pas été associé au surpoids et à l'obésité.								

Références: (515); (516); (517); (480); (460);

Article;	Échantillon			Taux de surpoids (%)			Taux d'obésité (%)			Surpoids et obésité (%)		
Must et coll. (2014); Étude transversale; prises pour l'étude CHAMPS.	3 - 11	53	58	26	22	non	17	9	non	43	31	–
É.-U.; données de l'étude CHAMPS, les enfants présentant des conditions ou une médication affectant l'appétit ou le poids étaient exclus de l'analyse; 2008 – 2009.												
Phillips et coll. (2014); Étude transversale; NHIS : rapportées par les parents/répondants.	12 - 17	93	8141	20,9	18,2	non	31,8	13,1	oui	52,7	31,3	–
É.-U.; données du NHIS de 2008 – 10.												
Zuckerman et coll. (2014); Étude transversale; prises directement lors d'un examen médical.	2 - 18	376	–	18,1	–	17,0	–	35,1	–	–	–	–
É.-U.; registre du site AS ATN de l'Oregon; 2008 – 12.			L'usage des médicaments psychoactifs (AAA, AC, AHM, APA, ISRS, STM) n'a pas été associé au surpoids et à l'obésité.									
Attlee et coll. (2015); Études de cas; prises directement pour l'étude.	5 - 16	23	–	21,7	–	52,2	–	73.9	–	–	–	–
Émirats arabes unis; jeunes inscrits au Sharjah Autism Center de Sharjah City; 2013.												
de Vinck-Baroody et coll. (2015); Étude transversale; prises au moment de l'inscription au réseau ATN.	2 - 17	2789	comparatif: NHANES 2005 - 10	33,9	–	–	18,2	–	oui	52,1	–	non
É.-U., Canada; données du réseau AS ATN de 2007 – 12.			L'usage des psychoactifs (incluant les APA, STM et les polypharmacies) n'a pas été associé au surpoids et à l'obésité.									

Références: (518); (519); (461); (520); (203);

Article; Type d'étude; Mesures anthropométriques	Échantillon (n)			Taux de surpoids (%)			Taux d'obésité (%)			Surpoids et obésité (%)		
	Âge	Autiste	Contrôle	Autiste	Contrôle	Différent	Autiste	Contrôle	Différent	Autiste	Contrôle	Différent
Dreyer Gilette et coll. (2015); Étude transversale; NSCH : rapportées par les parents/répondants.	10 - 17	> 900	total: ≈ 45 000	17,0	15,6	non	23,9	15,5	oui	40,9	31,1	–
É.-U.; NSCH 2011– 12.												
Hill et coll. (2015); Étude transversale; autistes : prises par le réseau ATN; non-autistes : prises directement selon les instructions du NHANES.	2 - 17	5053	8844	33,6	31,8	non	18,0	16,7	non	51,6	48,5	–
É.-U., Canada; autistes : données du réseau AS ATN de 2008 – 13; non- autistes : NHANES 2007 – 08, 09 – 10, 11 – 12.				L'usage des AC et des ATDAH n'a pas été associé au poids des jeunes autistes. Par contre, les ISRS et les APA étaient prescrits plus fréquemment chez ceux en surpoids et/ou obèse. Globalement, les jeunes autistes qui étaient obèses recevaient significativement plus de médicaments psychoactifs que les jeunes avec un poids santé.								
Kral et coll. (2015); Étude transversale; prises directement lors d'une visite.	4 - 6	25	30	–	–	–	–	–	–	44	20	oui
É.-U.; les enfants autistes et non-autistes ont été recrutés dans la région de Philadelphie. Ceux présentant des conditions ou une médication affectant l'appétit ou le poids étaient exclus de l'analyse.												
Mari-Bauset et coll. (2015); Étude de cas; prises par l'auteur lors d'une visite.	6 - 10	40	113	10	27	–	0	15	–	10	42	oui
Espagne; les enfants autistes ont été recrutés via une école spécialisée de Valencia. Ceux présentant des conditions ou médicaments affectant l'appétit ou le poids étaient exclus de l'analyse; 2012												

Références: (521); (204); (522); (523);

Article;	Échantillon			Taux de surpoids (%)			Taux d'obésité (%)			Surpoids et obésité (%)		
Shmaya et coll. (2015); Études de cas; rapportées par les parents.	3 - 6	50	29	–	–	–	–	–	–	–	–	oui (poids et IMC)
Israël; enfants traités dans 2 centres spécialisés; 2009 –2012.												
Castro et coll. (2016); Étude de cas; prises directement pour l'étude.	4 - 16	49	49	10,2	24,5	non	36,7	18,4	oui	46,9	42,9	–
Brésil; les garçons autistes ont été recrutés au service neuropédiatrique de l' <i>Hospital de Clínicas</i> de Porto Alegre. Les non-autistes dans la même région; 2014 – 15.												
Corvey et coll. (2016); Étude transversale; NSCH : rapportées par les parents/répondants.	6 - 17	1385	total : 65 680	11,7	10,0	non	16,4	9,9	oui	28,1	19,9	–
É.-U.; données du NSCH 2011–12.				L'usage des médicaments psychoactifs (autres que les ATDAH) a été associé à une augmentation significative du risque d'obésité, mais non de surpoids chez les sujets autistes.								
Granich et coll. (2016); Études de cas; prises lors d'une visite pour l'étude.	2 - 16	208	–	16,3	–	–	18,8	–	–	35,1	29,9	–
Australie; recrutement via le registre WAABR en Australie; 2012 – 14				L'usage de médicaments psychoactifs n'a pas été associé au surpoids et à l'obésité chez les sujets autistes.								
Kummer et coll. (2016); Étude transversale; prises directement lors d'une entrevue.	2 - 18	69	19	18,3	0,0	–	21,7	5,1	–	40,0	5,1	oui (IMC et IMC-z)
Brésil; patients pédiatriques du service psychiatrique de l' <i>Hospital das Clínicas</i> (UFMG); 2014.				Les traitements avec la rispéridone (p = 0,068), le méthylphénidate et les AD n'ont pas démontré d'effets significatifs sur l'IMC des sujets autistes								

Références: (524); (525); (207); (210); (526);

Article; Type d'étude; Mesures anthropométriques	Échantillon (n)			Taux de surpoids (%)			Taux d'obésité (%)			Surpoids et obésité (%)		
	Âge	Autiste	Contrôle	Autiste	Contrôle	Différent	Autiste	Contrôle	Différent	Autiste	Contrôle	Différent
Lawson & Foster (2016); Étude rétrospective; rapportés par les parents.	4 - 13	77	–	17,8	–	–	24,4	–	–	42,2	–	–
É.-U.; jeunes recrutés via un club de nage pour autistes du University of Kansas Medical Center.												
Liu et coll. (2016); Étude transversale; prises directement pour l'étude.	< 3 - 9	154	73	7,8	13,7	non	9,7	20,5	oui	17,5	34,2	–
Chine; les enfants autistes ont été recrutés dans des centres spécialisés de Chongqing. Les enfants neurotypiques ont été recrutés dans des garderies de la même région. Les sujets utilisant ou ayant utilisé des médicaments psychoactifs dans les 6 mois précédents l'étude étaient exclus de l'analyse.												
McCoy et coll. (2016); Étude transversale; NSCH : rapportées par les parents/répondants	10 - 17	915	total: 42 747	16,9	14,8	oui	22,2	14,1	oui	39,1	28,9	–
É.-U.; Données du NSCH 2011 – 12												
Polfuss et coll. (2016); Études de cas; rapportées par les parents.	5 - 16	8	–	12,5	–	–	62,5	–	–	75	–	–
É.-U.; les participants recrutés ont été recrutés via la base de données de l'IAS Interactive Autism Network Research du Kennedy Krieger Institute de Baltimore.												
Scahill et coll. (2016); Étude rétrospective; prises avant le début des essais cliniques avec la rispéridone.	4 - 13	97	–	20,6	–	–	18,6	–	–	37,2	–	–
É.-U.; données d'études cliniques antérieures chez des enfants autistes sans médication préalable, puis traitées avec la rispéridone pendant 24 semaines; 1999 – 2007.				Après 24 semaines, le traitement avec la rispéridone a entraîné une augmentation significative du poids de $5,4 \pm 3,4$ kg en moyenne. Avant l'essai clinique, 60,8 % des sujets présentaient un poids santé, contre 29,4 % après 24 semaines.								

Références: (527); (528); (206); (529); (530);

Article;	Échantillon			Taux de surpoids (%)			Taux d'obésité (%)			Surpoids et obésité (%)		
Shedlock et coll. (2016); Étude de cas; évaluation médicale	2 - 18	48 762	243 810	–	–	–	8,2	4,7	oui	–	–	–
É.-U.; sujets identifiés dans le registre du système de santé militaire américain; 2000 – 13.				Les traitements avec les AC, AP, ISRS et SH ont été associés à l'obésité chez les autistes, mais non ceux avec les AAA, ATC et ATDAH.								
Barnhill et coll. (2017); Étude de cas; prises lors d'une visite pour l'étude.	2 - 13	86	57	10	18	non	9	7	non	19	25	–
É.-U.; jeunes ayant un diagnostic de TSA. Jeunes en santé pour le groupe contrôle. Ceux présentant des conditions ou médications affectant l'appétit ou le poids étaient exclus de l'analyse.												
Criado et coll. (2017); Étude rétrospective; autistes : prises avant le début d'essais cliniques avec la rispéridone; non-autistes : prises selon les instructions du NHANES.	4 - 17	276	544	21,0	14,1	–	21,4	12,0	oui	42,4	26,1	oui
É.-U.; données d'essais cliniques conduits entre 1999 et 2007 chez des enfants autistes sans médication ou sevrés de leur médication (à l'exception de ceux recevant des AC contre l'épilepsie). Les données pour l'échantillon contrôle ont été obtenues du NHANES de 2001 à 2006.												
Dempsey et coll. (2017); Étude transversale; prises lors de l'inscription pour la recherche <i>Simons Simplex Collection</i> .	4 - 18	1791	–	–	–	–	17,5	–	–	–	–	–
É.-U., Canada; données de la recherche <i>Simons Simplex Collection</i> sur le TSA dans les familles nord-américaines; 2007 – 11.				Parmi les 3 classes de médicaments psychoactifs qui présentaient suffisamment d'utilisateurs pour être évaluées (AD, ATDAH, SH), seuls les SH ont été associés à une augmentation significative du risque d'obésité.								

Références: (213); (531); (532); (209);

Article; Type d'étude; Mesures anthropométriques	Échantillon (n)			Taux de surpoids (%)			Taux d'obésité (%)			Surpoids et obésité (%)		
	Âge	Autiste	Contrôle	Autiste	Contrôle	Différent	Autiste	Contrôle	Différent	Autiste	Contrôle	Différent
Healy et coll. (2017); Étude transversale; prises par le personnel médical.	13	67	74	27,0	23,3	–	7,9	1,4	–	34,9	24,7	non
Irlande; base de données sur les jeunes d'âge scolaire <i>Growing Up in Ireland</i> ; 2007 – 08.												
Must et coll. (2017); Étude transversale; NSCH : rapportées par les parents/répondants.	10 - 17	925	42 852	–	–	–	23,1	14,1	oui	–	–	–
É.-U.; NSCH 2011 – 12.												
Meguid et coll. (2018); Études de cas; prises directement pour l'étude.	1 - 8	80	–	–	–	–	6,3	–	–	–	–	–
Égypte; les enfants ont été recrutés au <i>Autistic Disorder research clinic</i> du Caire.												

Références: (533); (208); (534);

Études chez les adultes

Article; Type d'étude; Mesures anthropométriques	Échantillon			Taux de surpoids (%)			Taux d'obésité (%)			Surpoids et obésité (%)		
	Âge	Autiste	Contrôle	Autiste	Contrôle	Différent	Autiste	Contrôle	Différent	Autiste	Contrôle	Différent
Tyler et coll. (2011); Étude rétrospective; évaluation médicale.	≥ 18	108	206	30,1	32,9	Non	34,9	30,2	non	65,0	63,1	–
É.-U.; données de patients du <i>Cleveland Clinic</i> ; 2005 – 08.												
Croen et coll. (2015); Étude transversale; prises lors de visite médicale.	≥ 18	1507	15 070	–	–	–	33,9	27,0	oui	–	–	–
É.-U.; dossiers médicaux de patients du consortium privé de soins de santé KP de Californie; 2008 – 12.												
Chen et coll. (2016); Étude transversale; évaluation médicale.	10 - 29	6122	24 488	–	–	–	2,7	1,1	oui	–	–	–
Taiwan; base de données du <i>Taiwan National Health Insurance</i> ; 2002 – 11.				L'obésité (10 – 29 ans) et l'usage à long terme d'APA (10 – 17 ans) ont été associés à une augmentation significative du risque de développer le diabète de type 2 chez les individus des deux groupes.								

Références: (217); (218); (214)

Annexe 3

Tableau récapitulatif des études sur l'usage des médicaments psychoactifs chez les individus autistes

Le tableau présente un résumé des résultats et des conclusions des études ayant analysé de façon quantitative l'utilisation/prévalence de la médication psychoactive chez les individus autistes. Le tableau comprend (1A) une partie présentant les études effectuées chez les enfants et les adolescents et (1B) une partie présentant les études chez les adultes ou chez une majorité d'adolescents et d'adultes. Chaque partie présente les publications de façon chronologique. Les études ont été identifiées dans des revues de littérature déjà publiées (9, 243, 535) ou en effectuant directement des recherches sur PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) et Google Scholar (<https://scholar.google.ca/>). Certaines des études ont spécifiquement analysé les individus autistes, tandis que d'autres ont évalué l'utilisation des médicaments psychoactifs dans différents groupes d'individus et comprenaient un échantillon pour l'autisme. Seuls les caractéristiques et les résultats des échantillons pour l'autisme/TED/TSA (individus autistes) sont présentés dans le tableau. Les catégories de diagnostics incluses dans chaque étude pouvaient varier et sont rapportées dans le tableau d'après la classification utilisée et/ou les informations fournies. Dans ce cas, la catégorie « autisme » est utilisée afin de désigner les diagnostics d'autisme infantile (DSM-III; ICD-10), d'autisme atypique (ICD-10) et de trouble autistique (DSM-IV; ICD-9). Autrement, la terminologie se réfère à celle utilisée par les études et les informations incluses dans le tableau dépendent de celles qui étaient disponibles.

Selon les études, les catégories de médicaments psychoactifs évalués comprenaient les antipsychotiques, antidépresseurs, anxiolytiques, médicaments pour le TDAH, anticonvulsivants/stabilisateurs d'humeur, des antihypertenseurs et des agonistes α -adrénergiques qui ont été présentés dans la section 3.1.1. Parmi les autres classes pharmaceutiques évaluées, il y a les antihistaminiques (AHM), les sédatifs (SD) et les hypnotiques (HP) les anticholinergiques (ACH), les antiparkinsoniens (APK) (178, 536). Les AHM comprennent des agents tels que la quétiapine (APA), la mirtazapine (AD/NaSSAs) et la niaprazine. Les AHM de classe H1 comme la niaprazine sont également utilisés pour leurs

propriétés hypnotiques et sont parfois classés avec d'autres agents (p. ex. anxiolytiques, mélatonine) parmi les SD/HP (537, 538). Les APK peuvent être utilisés pour leurs effets psychoactifs, mais sont le plus souvent prescrits dans l'autisme pour prévenir les symptômes extrapyramidaux qui sont associés à l'usage des antipsychotiques (536, 539). Certains APK (p. ex. diphénhydramine, la benzatropine, amantadine) ont également des propriétés ACH et AHM et peuvent être classés dans ces catégories. Enfin, quelques études ont évalué l'utilisation des agents antagonistes opioïdes (540, 541). Dans ce cas, la naltrexone semble le seul médicament de cette classe qui est utilisé (très rarement) pour réduire les symptômes autistiques et les symptômes psychiatriques concomitants chez les enfants (542, 543).

Abréviations :

Médicaments psychoactifs : **AAA** — agoniste α - adrénergique; **AAO** — agent antagoniste opioïdes; **AC** — anticonvulsivant; **ACH** — anticholinergique; **AD** — antidépresseur; **AHT** — antihypertenseur; **AHM** — antihistaminique; **AP** — antipsychotique; **APA** — antipsychotique atypique; **APK** — antiparkinsonien; **APT** — antipsychotique typique; **ATDAH** — agent contre le TDAH; **AX** — anxiolytique; **BB** — β -bloquant; **BZD** — benzodiazépine; **DXAMP** — dexamphétamine; **HP** — hypnotique; **IRN** — inhibiteur de la recapture de la noradrénaline; **IRSA** — inhibiteur antagoniste de recapture de la sérotonine; **ISRS** — inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine; **MPH** — méthylphénidate; **NaSSAs** — antidépresseur noradrénergique et sérotoninergique spécifique; **PSTM** — psychostimulant; **SD** — sédatif; **SH** — stabilisateur d'humeur; **SMAMP** — Sels mixtes d'amphétamine; **STM** — stimulant;

Autres : **ADI-R** — *Autism Diagnostic Interview-Revised*; **ADOS** — *Autism Diagnostic Observation Schedule*; **CARS** — *Childhood Autism Rating Scale*; **CHARGE** — *Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment*; **CIM-9** — Classification Internationale des Maladies, 9^e Révision; **DSM-IV/-TR** — *Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition/-Text Revision*; **ICD-9/10 /-CM/-GM** — *International Classification of Diseases, 9th/10th Revision/- Clinical Modification/- German Modification*; **INESSS** — Institut national d'excellence en santé et en services sociaux; **NCBRF** — *Nisonger Child Behavior Rating Form*; **N(H)AMCS** — *National (Hospital) Ambulatory Medical Care Surveys*; **NLTS2** — *National Longitudinal Transition Study-2*; **NS-CSHCN** — *National Survey of Children with Special Health Care Needs*; **PDD-MRS** — *Pervasive Developmental Disorder in Mental Retardation Scale*; **RX** — prescription; **SA** — syndrome d'Asperger; **SCADDM** — *South Carolina Autism and Developmental Disabilities Monitoring*; **SIB-R** — *Scales of Independent Behavior Revised*; **SNA** — système nerveux autonome; **SNC** — système nerveux central; **TDE** — Trouble désintégratif de l'enfance; **TED/TED-NS** — trouble envahissant du développement/TED - non spécifié.

A — Études incluant principalement des enfants et des adolescents

Article; Pays; source des données; Prévalence et période analysées	Échantillon		Médicaments psychoactifs		
	Diagnostic	Âge (n; âge moyen gr. d'âge (%))	Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés (% d'utilisateurs, > 5%)	Polypharmacie (%)
Konstantareas et coll. (1995); Canada; enfants référés à une clinique provinciale; Utilisation actuelle lors de l'évaluation des patients entre 1983 et 1989.	DSM-III : Autisme	Enfants (125)	<ul style="list-style-type: none"> • Haloperidol (APT) • Thioridazine (APT) • Chlorpromazine (APT) • Phénobarbital (AX/BRB) • Méthylphénidate (PSTM) • Hydroxyzine (AH) 	Total (12,8) <ul style="list-style-type: none"> • APT (8,7) : thioridazine (6,4) • PSTM/MPH (6,4) 	Parmi l'échantillon, combinaison de 2 agents (4,8)
L'âge moyen des 16 enfants qui recevaient une médication psychoactive était de 7 ans et 9 mois. Le niveau de stress familial et le niveau de langage de l'enfant (non verbal vs verbal) ont été identifiés comme des facteurs prédictifs de l'utilisation de médicaments chez les enfants.					
Kielinen et al. (2002); Finlande; dossiers d'hôpitaux et du <i>Central institutions for the intellectually disabled</i> des régions d'Oulu et Lapland; Utilisation en 1996-97.	DSM-IV/ ICD-10 : Autisme	3 – 18 (187)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Sédatifs/hypnotiques (anxiolytiques inclus) • Anticonvulsivants • Stabilisateurs d'humeur 	Total (sauf AC; 14,9) <ul style="list-style-type: none"> • AP (12,3) • SD/HP/AX (4,3) • AC (23,9) 	Parmi l'échantillon, utilise des AP et des SD/HP (2,3)
L'âge moyen du début des traitements avec les médicaments psychoactifs était de 8,4 ans et 74,1 % des enfants ont présenté une amélioration des symptômes ciblés (p. ex. agressivité, anxiété). Les traitements de l'épilepsie comorbide avec les AC débutaient en moyenne à 2,9 ans et permettaient de prévenir les crises épileptiques chez 63,6 % des enfants.					
Witwer & Lecavalier (2005); É.-U.; questionnaire aux parents d'élèves recevant des services pour l'autisme dans des écoles de l'Ohio; Utilisation lors des 12 derniers mois en 2002-03.	Diagnostic de TSA rapporté par les parents.	3 – 21 (353; 9,5)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques/hypnotiques • Stimulants • Stabilisateurs d'humeur • Agonistes α-adrénergiques • Agonistes noradrénergiques • Autres (BB, ATM, AAO) 	Total (46,7) <ul style="list-style-type: none"> • STM (24,0): DXAMP (10,5); MPH (9,1) • AD (21,2) : sertraline (8,5) • AP (19,5) : rispéridone (16,1) • AAA (10,9) : clonidine (9,6) 	Parmi l'échantillon, ≥ 2 agents simultanément (28,0)
L'âge, les problèmes de comportements et les déficits plus sévères au niveau de la capacité d'adaptation et des habiletés sociales ont été corrélés à l'utilisation des médicaments psychoactifs.					

Références : (544); (545); (541);

Article	Échantillon	Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie
Croen et coll. (2006); É.-U.; système Kaiser Permanente de Californie; Réclamations de 07/2003 à 06/2004.	ICD-9-CM : 2 – 18 Autisme (3 053; 10,0) SA TED-NS	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques • Stimulants • Anticonvulsivants 	Total (43,3)	
Les jeunes autistes présentaient environ 9 fois plus de risques d'utiliser des médicaments psychoactifs que ceux du groupe contrôle (n = 30 529). Les auteurs suggèrent que les symptômes autistiques compliquent la gestion des symptômes psychiatriques concomitants, ce qui conduit à une augmentation de l'usage des agents psychoactifs				
de Bildt et coll. (2006); Pays-Bas; entrevues des parents de participants recrutés dans des établissements spécialisés pour les jeunes atteints de DI; Utilisation actuelle lors des entrevues effectuées de 1998 à 2000.	PDD-MRS : 4 – 18 (862; 11,7) Autisme TED-NS TED confirmé (n=151)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques • Stimulants • Sédatifs/hypnotiques • Antiparkinsoniens • Clonidine 	Pour l'ensemble de l'échantillon DI : Total (9,6) • AP (3,9) • STM (2,9) • Clonidine (2,9)	Parmi ceux qui utilisait au moins un agent psychoactif, ≥ 2 classes simultanément (12,0)
Relativement aux jeunes sans TED (n = 614), ceux atteints d'un TED confirmé présentaient plus de risques d'utiliser des médicaments psychoactifs (2,61 fois), dont plus spécifiquement des AP (5,6 fois), de la clonidine (2,5 fois) et des STM (1,9 fois). Globalement, les jeunes dont le niveau intellectuel était classé limite ont montré de 2 à 5 fois plus de risques de recevoir ces agents que ceux de QI < 70.				
Green et coll. (2006); Plusieurs pays, sondage de parents sollicités via <i>Autism Society of America</i> et <i>Autism Organisations Worldwide</i> ; Utilisation actuelle. Sondage effectué sur une période de 3 mois.	Autisme 0 – 21 SA (552) • ≤ 5 (34) • 6 - 10 (36) • 11 - 14 (18) • 15 - 21 (12)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques • Stimulants • Anticonvulsivants • Stabilisateurs d'humeur • Autres (SD/HP, AHT) 	Total (52,5) • SD/HP (17,5) : mélatonine (10,8); AHM (6,7) • AD (11,8) • AP (11,6) : rispéridone (10,2) • STM (9,2) • AHT (7,0) : clonidine (6,0) • AC (6,8)	
La proportion de jeunes traitées avec des médicaments psychotifs était plus élevée chez ceux atteints d'autisme sévère (63,6) par rapport aux sous-groupes SA (56,0) et de l'autisme moins sévère (<i>mild</i> ; 48,2). Cette étude dénote que les effets indésirables potentiels et le manque d'évidence sur l'efficacité de cette médication ne justifient pas un emploi aussi important parmi ces jeunes.				
Liptak et coll. (2006); É.-U.; données du N(H)AMCS; Utilisation de 1997 à 2000.	ICD-9-CM : ≤ 18 Autisme (80) Autres TED	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • AD (ISRS) • Stimulants • Autres agents du SNC 	De 1997 à 2000 : Prévalence annuelle moyenne de 24%; • AP (27,5) : rispéridone (13,8) • AC (21,3) : valproate (6,3); gabapentine (6,3) • Autres SNC (20) : clonidine (7,5) • STM (16,3) : SMAMP (8,8)	
Les jeunes autistes avaient en moyenne significativement plus de Rx (21,8) que ceux souffrant de dépression (15,1) et de DI (5,9). Ainsi que relativement aux autres jeunes en général (2.1).				

Références :(365); (546); (538); (388);

Article	Échantillon	Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie
Goin-Kochel et coll. (2007); Plusieurs pays, principalement les É.-U.; questionnaire disponible en ligne et s'adressant aux parents; Utilisation passée et actuelle.	Autisme ≤ 21 SA (479; 8,3) TED-NS	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques (APT) • Antidépresseurs • Anxiolytiques • Stimulants (diazépam incl.) • Stabilisateurs d'humeur 	Passée : • STM (25,5) • AD (22,1) • ATP (15,2) • SH (11,1)	Actuelle : • STM (17,4) • AD (15,9) • ATP (12,1) • SH (7,7)
L'usage augmentait de la jeune enfance à l'adolescence. Les jeunes atteints du SA avaient essayé significativement plus de traitements psychoactifs que ceux atteints d'autisme et de TED-NS.				
Hanson et coll. (2007); É.-U.; sondage distribué aux parents de jeunes patients du <i>Developmental Medicine Center</i> du <i>Children's Hospital</i> de Boston; Utilisation chez les patients ayant reçu un diagnostic de TSA de 1997 à 2003.	DSM-IV-TR: Enfants Autisme (112) SA • < 5 (17) TED-NS • 5 - 10 (49) • > 10 (34)	<ul style="list-style-type: none"> • Risperidone (AP) • Fluoxétine (AD) • Paroxétine (AD) • Sertraline (AD) • Bupropion (AD) • Divalproate (AC) • Carbamazépine (AC) • Stimulants (AAA inclus) • Autres 	Total (50)	
La majorité des parents ont rapporté des effets secondaires inacceptables (73 %) et des préoccupations concernant ces effets (83 %) et la sécurité de la médication (84 %). Selon cette étude, les effets secondaires et les préoccupations des parents envers les médicaments seraient les principales raisons encourageant le choix des traitements complémentaires/alternatifs par les parents.				
Oswald & Sonenklar (2007); É.-U.; réclamations dans la base de données de MarketScan®; Utilisation en 2002.	ICD-9 : ≤ 21 Autisme (2 390; 9,2) TED-NS TDE	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques/sédatifs/hypnotiques • Benzodiazépines • Psychostimulants • Anticonvulsivants • Antihypertenseurs 	Total (56,7) • AD (32,1) • PSTM (26,9) • AP (23,5) • AC (21,3) • AHT (11,9) • AX/SD/HP (5,8)	
Seulement une minorité des Rx de médicaments psychoactifs étaient associées à des diagnostics pertinents envers les symptômes ciblés (autres que ceux de l'autisme). Les auteurs présument que plusieurs des médicaments psychoactifs sont prescrits aux jeunes sous un diagnostic de TSA, bien qu'ils soient utilisés pour traiter les symptômes d'autres troubles psychiatriques concomitants.				
Références : (547); (309); (537);				

Article	Échantillon	Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie
Mandell et coll. (2008); É.-U.; programmes Medicaid des 50 états; Utilisation en 2001.	ICD-9 : ≤ 21 Autisme (60 641) SA • 0 - 2 (2) • 3 - 5 (17) TED-NS • 6 - 11 (45) • 12 - 17 (28) • 18 - 21 (8)	• Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques • Stimulants • Anticonvulsivants • Stabilisateurs d'humeur • Sédatifs/hypnotiques	Total (56) • AD (25) • STM (22) • SH (21) • AX (12)	Parmi ceux qui ont utilisé au moins un agent, ≥ 3 agents simultanément pendant un minimum de 30 jours (20,0)
L'usage des classes de médicaments psychoactifs augmentait avec l'âge, sauf celui des STM qui diminuait chez les 12 à 17 ans. Les jeunes de race blanche, de sexe masculin, avec un diagnostic psychiatrique concomitant et ceux qui vivaient en famille d'accueil ont également présenté plus de risques, tout comme ceux atteints du SA relativement à ceux avec un diagnostic d'autisme (61 % vs 53 %). Cette étude conclut que les facteurs socioéconomiques et le réseau de santé local ont autant d'impact sur l'emploi des médicaments psychoactifs que les besoins des jeunes.				
Nickels et coll. (2008); É.-U.; dossiers médicaux de patients de <i>Mayo Clinic and Olmsted Medical Center</i> au Minnesota; Utilisation associée à l'épisode de traitement des patients identifiés de 1976 à 1997.	DSM-IV : ≤ 21 Autisme (124) TED-NS	• Stimulants • Autres	Total (66,1) • STM (52,4) : MPH (41,9); DXAMP (27,4); SMAMP (10,5); pémoline ² (8,9) En moyenne, l'utilisation des STM débutait à 7,9 ans et les traitements duraient 4,0 ans.	Parmi l'échantillon, ≥ 2 agents STM simultanément (15,3) ≥ 3 agents STM simultanément (11,3)
Au total, 66 % des jeunes ont éprouvé au moins un effet indésirable (p. ex. maux de tête, irritabilité/anxiété) suite aux traitements avec les STM. Cependant, 69,4 % des traitements ont été associés à une réponse favorable et cette étude conclut que les STM peuvent améliorer les symptômes ciblés (p. ex. attention, hyperactivité, impulsivité).				
Al-Salehi et coll. (2009); Arabie Saoudite; cas référés à une clinique pédiatrique par un hôpital entre 2004 et 2006; Utilisation des patients.	DSM-IV : Enfants Autisme (49; 6,3) SA TED-NS	• Risperidone (AP) • Olanzapine (AP) • Clomipramine (AD) • Méthylphénidate (PSTM) • Carbamazépine (AC) • Valproate (AC) • Lamotrigine (AC) • Topiramate (AC)	Total (51) • AP (26,5) : rispéridone (24,5) • PSTM/MPH (16,3) • AC (16,3) : carbamazépine (8,2)	
Les résultats indiquent que les principaux agents psychoactifs utilisés en Arabie Saoudite se comparent à ceux rapportés par les études dans les pays développés.				
Références : (433); (240); (548);				

Article	Échantillon	Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie
Gerhard et coll. (2009); É.-U.; NAMCS/N(H)AMCS; Prévalence chez les patients ayant effectué des visites ambulatoires de 2001 à 2005.	ICD-9-CM : 1-19 Autisme (326 visites) Autres TED • 1 - 4 (8) • 5 - 9 (32) • 10 - 14 (44) • 15 - 19 (17)	• Antipsychotiques • Antidépresseurs • Stimulants • Autres	Total (79) • STM (40) • AD (39) • AP (30) • Autres (25)	Parmi l'échantillon, ≥ 2 agents simultanément (42) Chaque patient utilisait 2,4 classes de médicaments psychoactifs en moyenne.
Au total, 46 % des patients présentaient des diagnostics de troubles mentaux comorbides et 65 % des visites étaient pour des psychothérapies ou des soins de santé mentale. La proportion de patients employant des médicaments psychoactifs au moment des visites était significativement plus importante pour la période de 2001 – 05 comparativement à celle de 1996 – 2000 (79 % vs 39 %). Selon cet article, la disponibilité de nouveaux agents — tels que les APA et de nouvelles formulations de STM — a possiblement contribué à cette augmentation.				
Rubin et coll. (2009); É.-U.; programmes Medicare/Medicaid des 50 états; Prévalence d'après les Rx en 2001.	ICD-9 : 2 – 18 Autisme (43 306) SA • 3 - 5 (16) • 6 - 11 (52) TED-NS • 12 - 17 (33)	• Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques • Stimulants • Anticonvulsivants • Sédatifs/hypnotiques	Total (57,7) • AP (32,1) • AD (25) • STM (23,7) • AC (21,8) • AX (11,3)	Parmi l'échantillon, ≥ 3 agents simultanément (17,1) ≥ 3 classes durant l'année (11,1)
Les jeunes en famille d'accueil utilisaient davantage de polypharmacie d'agents (28,7 %) et de classes de médicaments psychoactifs (20, 8 %). Les auteurs suggèrent que cela pourrait être attribuable à l'impact des traumatismes chez les enfants qui ont été maltraités. Ainsi qu'au fait qu'ils sont particulièrement vulnérables en raison des perturbations associées au placement en famille d'accueil.				
Rosenberg et coll. (2010); É.-U.; base de données nationale de l' <i>Interactive Autism Network</i> ; Utilisation actuelle d'après les données fournies par les familles entre le 04/2007 et le 10/2008.	Basé sur le ≤ 18 DSM-IV-TR: (5 181) TSA/TED • 0 - 2 (1) • 3 - 5 (27) Excluant le TDE et le syndrome de Rett • 6 - 11 (52) • 12 - 17 (20)	• Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques • Stimulants (atomoxétine incl.) • Agents α-adrénérgiques • Anticonvulsivants/stabilisateurs d'humeur	Total (35,3) • STM (15,4) • AP (15,0) • AD (13,6) • AAA (7,7) • AC/SH (6,6)	Parmi l'échantillon, ≥ 3 agents simultanément (9,0)
La DI et les comorbidités psychiatriques ont été associées à une augmentation du risque d'utiliser des médicaments psychoactifs. Des facteurs extérieurs tels que le niveau de richesse des régions ont également montré un impact. De plus, les jeunes assurés avec Medicaid étaient plus susceptibles d'utiliser ≥ 3 agents que ceux avec des assurances privées et ceux sans assurance. Enfin, bien que les taux d'utilisation des STM, AP et AD étaient analogues au sein des groupes d'âge, les classes privilégiées variaient entre ces groupes (3 - 5 AP; 6 - 11 STM; 12 - 17 AD).				

Références : (549); (550); (551);

Article	Échantillon		Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie	
Frazier et coll. (2011); É.-U.; analyse des données de l'étude NLTS2 qui portait sur les élèves de niveau secondaire atteint de conditions limitantes et ayant reçu des services d'éducation spéciale entre 2000 et 2009; Utilisation actuelle d'après les données de 2000-01.	Autisme	13 – 17	<ul style="list-style-type: none">• Antipsychotiques• Antidépresseurs/Anxiolytiques• Stimulants• Anticonvulsivants/stabilisateurs d'humeur	TSA sans TDAH : Total (34,3) <ul style="list-style-type: none">• AD/AX (20,9) : ISRS (15,6)• AP (14,8) : rispéridone (10,6)• AC/SH (7,7)• STM (6,3)	Parmi ceux utilisant au moins un agent, ≥ 3 agents simultanément (20,2)	
	99 % des élèves dans la catégorie « autisme » satisfont les critères du TSA selon le DSM-IV.	sans TDAH (600; 15,0) TSA + TDAH (290; 14,9)		TSA + TDAH : Total (58,2) <ul style="list-style-type: none">• STM (33,0)• AD/AX (29,9) : ISRS (19,4)• AP (23,0) : rispéridone (17,3)• AC/SH (10,8)	≥ 3 agents simultanément (29,2)	
Les adolescents non-autistes atteints de TDAH étaient principalement traités avec les STM, alors que ceux autistes (avec ou sans TDAH) recevaient une variété de classes. Selon cette étude, le profil des pharmacothérapies de ces derniers reflète une approche d'essais et erreurs et la recherche devra permettre de mieux orienter les traitements ciblant leurs symptômes autistiques.						
Coury et coll. (2012); É.-U.; Canada; registre du réseau <i>Autism Treatment Network</i> (ATN); Utilisation actuelle lors de l'adhésion des jeunes au réseau de 2007 à 2011.	DSM-IV-TR:	2 – 18	<ul style="list-style-type: none">• Antipsychotiques (APA)• Antidépresseurs (ISRS)• Stimulants• Agonistes α-adrénergiques	Total (26,7) <ul style="list-style-type: none">• STM (13,4)• ISRS (8,5)• APA (8,4)• AAA (7,2)	Parmi l'échantillon, ≥ 3 agents simultanément (4,6)	
	Autisme	(2 853)				
	SA	• < 3 (13)				
	TED-NS	• 3 - 5 (40)				
		• 6 - 11 (34)				
		• 12 - 17 (10)				
L'usage des médicaments psychoactifs augmentait avec l'âge et a été corrélé avec la présence de comorbidités psychiatriques. Parmi les autres facteurs, l'utilisation des médicaments psychoactifs était plus marquée chez les jeunes blancs et les non-Hispaniques/latinos, chez ceux atteints d'autres conditions médicales concomitantes et ceux qui bénéficiaient d'une meilleure couverture d'assurance en santé.						
Logan et coll. (2012); É.-U.; données de Medicaid de Caroline du Sud d'enfants identifiés dans les registres du SCADDM; Utilisation en 2006-07.	DSM-IV-TR:	8 ans	<ul style="list-style-type: none">• Antipsychotiques (APA)• Antidépresseurs• Anxiolytiques• Agents contre le TDAH• Stabilisateurs d'humeur• Sédatifs/hypnotiques• Antihypertenseurs• Anticholinergiques⁴	8 ans : Total (39,8) <ul style="list-style-type: none">• ATDAH (20,9)• AHT (15,3)• SD/HP (8,7)• APA (6,1)	15 ans : Total (40,3) <ul style="list-style-type: none">• ATDAH (22,4)• AD (22,4)/ISRS (19,4)• AP (19,4)• AHT (19,4)• AX (11,9)• SH (9,0)	Parmi l'échantillon, ≥ 3 classes simultanément : <ul style="list-style-type: none">• 8 ans (6,1)• 15 ans (17,9)
	Autisme	(196)				
	SA	15 ans				
	TED-NS	(67)				
Considérant la grande utilisation et la variabilité des traitements/polypharmacies avec les des médicaments psychoactifs, les auteurs soulèvent des préoccupations concernant les erreurs possibles et les interactions entre les agents. Selon eux, il faut mieux comprendre les facteurs influençant l'emploi de cette médication afin de pouvoir déterminer adéquatement leur prévalence.						

Références : (552); (434); (451);

Article	Échantillon	Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie
Matone et coll. (2012); É.-U.; programmes Medicaid des 50 états; Prévalence annuelle chez les jeunes avec des diagnostics de santé mentale d'après les réclamations de 2002-07.	DSM-IV-TR/ ICD-9 : 3 – 18 2002 Autisme (32 387) 2007 (60 517)	• Antipsychotiques (APA)	2002 : Total (21,8) 2007 : Total (22,6) 3 - 5 : • Seul (8,1) + TDAH (30,1) + DI (10,8)	12 - 17 : • Seul (28,7) + DI (44,8) + TDAH (44,3)
Seul = sans diagnostic de troubles mentaux comorbides. Le diagnostic concomitant de retard développemental a montré un impact moins marqué que ceux de TDAH et DI sur le taux d'utilisation des APA des jeunes autistes. Dans l'ensemble, les jeunes atteints d'autisme étaient parmi les plus susceptibles d'utiliser des APA avec ceux atteints de trouble bipolaire et de schizophrénie.				
Memari et coll. (2012); Iran; entrevues auprès des familles d'élèves d'écoles pour autistes de Téhéran; Utilisation en 2010-11.	DSM-IV-TR: Autisme SA TED-NS 7 – 14 (345) • 7 - 8 (40) • 9 - 10 (32) • 11 - 12 (20) • 13 - 14 (8)	• Antipsychotiques • Antidépresseurs • Stimulants • Anticonvulsivants/ stabilisateurs d'humeur • Sédatifs/hypnotiques	Total (80,0) • AP (57,4) • AC/SH (37,8) • STM (13,9) • AD (8,7)	Parmi l'échantillon, ≥ 3 agents simultanément (13,0)
Cette étude n'a pas trouvé de corrélation entre l'usage de médicaments psychoactifs et les caractéristiques cliniques et sociodémographiques des élèves.				
Stein et coll. (2012); É.-U.; Medicaid de Pennsylvanie; Utilisation moyenne au cours de 4 périodes consécutives d'un an de 2006-07 à 2009-10.	ICD-9 : Autisme Autres TED TDE ≤ 18 (27 421) • 1 - 5 (24) • 6 - 11 (48) • 12 - 17 (28)	• Antipsychotiques • Antidépresseurs • Stimulants • Stabilisateurs d'humeur	En 2009-10 : • STM (23,2) • AP (16,7) • AD (12,2) • SH (6,3)	
Après avoir contrôlé les variables, une augmentation de l'utilisation de chacune des classes de médicaments psychoactif analysés a été trouvée en 2009-2010 relativement à 2006-2007.				
Williams et coll. (2012); É.-U.; Medicaid du Kentucky; Utilisation de 2005 à 2008 chez les jeunes qui avaient une Rx par année parmi les classes analysées.	ICD-9-CM : TED 1 – 18 (1 901)	Pour la période de l'étude (agents inclus; % des Rx) : • Psychothérapeutiques (comprend des APA, ISRS et PSTM à libération prolongée; 68 %) • Agents du SNC (surtout des AC; 37 %) • Agents du SNA (comprend des PSTM et des BB; 23%) • Sédatifs/hypnotiques (surtout des AX/BZD; ≤ 8 %)	En 2008 (classe; % total d'utilisateurs) : • Risperidone, quétiapine et aripiprazole (APA; 34 %) • Citalopram et sertraline (ISRS; 8 %) • MPH (concerta) et lisdexamfétamine (PSTM; 8 %) • Atomoxétine (IRN; 8 %) • Trazodone (IRSA; 8 %)	
Les agents psychoactifs étaient les plus utilisées et la seule classe dont l'usage a montré un accroissement avec l'âge, ainsi que de 2005 à 2008. Les auteurs dénotent que le taux élevé d'emploi de la médication psychoactive chez les 1 à 5 ans est particulièrement inquiétant et que cela reflète possiblement une insuffisance de services éducationnels et comportementaux pour ces enfants.				

Références : (553); (554); (555); (556);

Article	Échantillon	Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie
Bachmann et coll. (2013); Allemagne; réclamations au régime légal d'assurance santé Allemand <i>Gmünder ErsatzKasse</i> ; Prévalence annuelle de 2004-09.	ICD-10-GM: ≤ 24 Autisme (1 124; 11,1) SA TED-NS Autres TED	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques/tranquillisants • Psychostimulants (atomoxétine incl.) • Anticonvulsivants 	2004 : Total TSA (25,9) 2009 : Total TSA (33,0) <ul style="list-style-type: none"> • PSTM (12,5) : MPH (24,4 % des Rx) • AP (11,7) : rispéridone (13,3) • AC (9,1): valproate (9,6); lamotrigine (5,9) 	Parmi l'échantillon en 2009, ≥ 2 agents simultanément (14,3)
Le taux d'utilisation était plus élevé chez les jeunes atteints de comorbidité psychiatriques, dont plus particulièrement d'épilepsie (80,3 %), de TDAH (59,4 %) et de DI (52,4 %). Le risque d'utiliser cette médication augmentait également avec l'âge. Cette étude rapporte un accroissement des Rx de médicaments psychoactifs chez les patients autistes entre 2004 et 2009 en Allemagne.				
Cidav et coll. (2013); É.-U.; programmes Medicaid des 50 états; Évolution de l'utilisation par groupe d'âge en 2005.	ICD-9 : 3 – 20 Diagnostic (94 201) primaire de • 3 - 6 (23) TED • 7 - 11 (35) • 12 - 16 (30) • 17 - 20 (12)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques • Stimulants • Stabilisateurs d'humeur 	Total : <ul style="list-style-type: none"> • 3-6 (34) • 7-11 (58) • 12-16 (68) • 17-20 (71) 	
Les risques d'être traité avec des médicaments psychoactifs et d'utiliser des services de gestion de la médication augmentaient respectivement de 5 % et 6 % par année d'âge entre 3 et 20 ans.				
Dalsgaard et coll. (2013); Danemark; registres nationaux danois; Prévalence annuelle de 1999 à 2010 chez 12 cohortes nées de 1990 à 2001.	ICD-10 : 4 – 20 Autisme (9 698) TED-NS Autres TED	Agents contre le TDAH : <ul style="list-style-type: none"> • Méthylphénidate • Dexamphétamine • Atomoxétine 	<ul style="list-style-type: none"> • ATDAH (16) 	
Les traitements débutaient en moyenne à 10,9 ans, comparativement à 11,6 ans chez les non-autistes atteints de TDAH. Dans l'ensemble, cette étude rapporte un accroissement important de l'utilisation des ATDAH chez les jeunes au Danemark. Les auteurs soulignent que cela inclut ceux pour les autistes, bien que les risques et les bénéfices pour cette population soient peu connus.				
Lopata et coll. (2013); É.-U.; enquête auprès de parents de jeunes qui avaient participé à des essais de traitements psychosociaux; Utilisation actuelle lors de l'enquête.	DSM-IV-TR: 6 – 13 Autisme (115; 9,1) SA QI > 70 TED-NS	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Stimulants • Stabilisateurs d'humeur 	Total (33,0) <ul style="list-style-type: none"> • STM (25,2) • AD (10,4) • AP (6,1) 	Parmi ceux qui ont utilisé au moins un agent, ≥ 2 agents simultanément (28,9)
Il y avait 100 % de correspondance entre l'utilisation des STM et des SH (n =1) et les symptômes ciblés chez les jeunes utilisateurs de l'échantillon. Toutefois, des niveaux de correspondances inférieures ont été trouvés pour les AD (58 %) et de AP (43 %). Un QI plus bas était un facteur prédictif de l'usage des AD et AP, alors que les STM ont été associés à des niveaux plus élevés de symptômes autistiques.				

Références : (535); (379); (557); (558);

Article	Échantillon	Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie
Louw et coll. (2013); Afrique du Sud; questionnaire aux parents d'élèves de 2 écoles spécialisées de Cape Town/données d' <i>Autism Action South Africa</i> ; Utilisation lors de l'étude.	Basé sur les critères du DSM-IV. 3 – 18 (65) âge médian de 9 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Stimulants • Anticonvulsivants/stabilisateurs d'humeur 	Total (24,6) <ul style="list-style-type: none"> • AP (16,9) : rispéridone (15,4) • STM (6,2) : MPH (6,2) • AD (6,2) : fluoxétine (3,1) • AC/SH (3,1) : valproate (3,1) 	
Des effets secondaires (p. ex. sédation, prise de poids) ont été rapportés pour 29,6 % des enfants. Les principales raisons pour l'utilisation de médicaments psychoactifs étaient les problèmes de comportements (12,3 %), l'hyperactivité (10,8 %) et l'anxiété (4,6 %). Les symptômes, comportements et caractéristiques sociodémographiques n'ont pas démontré d'impact significatif sur l'utilisation de ce type de médication. Cette étude pilote que l'utilisation des médicaments psychoactifs chez les jeunes autistes en Afrique du sud est élevée et se compare à celles d'autres pays.				
Perumal et coll. (2013); R.-U.; dossiers du <i>Child and Adolescent Intellectual Disability and Autism service</i> d'Edinburgh; Utilisation actuelle des jeunes enregistrés de février à juin 2010.	Cas de TSA selon les dossiers des patients. Enfants et Adolescents atteints de DI (74)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs (ISRS) • Agents contre le TDAH 	<ul style="list-style-type: none"> • AP (41) : la rispéridone était l'agent le plus utilisé. • ATDAH (19) 	
Parmi l'échantillon complet de l'étude (n = 144) qui comprenait également des jeunes atteints d'autres troubles (p. ex. TDAH, dépression, psychose), ce sont les jeunes autistes qui ont présenté le plus haut taux d'utilisations d'AP. Dans l'ensemble, ce sont les jeunes avec un historique d'automutilation qui utilisaient le plus cette classe de médicaments psychoactifs (48 %).				
Spencer et coll. (2013); É.-U.; réclamations dans la base de données d'un important fournisseur d'assurances santé américain; Utilisation chez les jeunes ayant reçu des soins médicaux pour ≥ 6 mois consécutifs entre 2001 et 2009.	ICD-9-CM : ≤ 20 (33 565; 11,1) Autisme Autres TED TED-NS	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques • Agents contre le TDAH • Anticholinergiques/antiparkinsoniens • Lithium 	Total TSA (63,6) + trouble bipolaire (96,4) + TDAH (93,4) + dépression (90,0) + anxiété (86,7) + épilepsie (64,2)	Parmi l'échantillon, ≥ 2 classes simultanément pendant un minimum de 30 jours (33,0) + trouble bipolaire (86,7) + dépression (68,0) + épilepsie (64,2) + anxiété (59,3) + TDAH (57,5)
En plus des comorbidités psychiatriques, le risque d'être traités avec une médication psychoactive augmentait en fonction de l'âge et était plus élevé chez les jeunes ayant effectué une visite en psychiatrie. Considérant le manque d'évidence supportant cette utilisation rependue et importante des médicaments psychoactifs des jeunes autistes, les auteurs recommandent de développer rapidement des lignes directrices permettant d'encadrer les soins et les services se rapportant à la prescription de cette médication dans ce contexte				

Références : (559); (560); (8);

Article	Échantillon		Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie	
Tureck et coll. (2013); É.-U.; informations recueillies auprès des répondants de jeunes recrutés via des écoles, cliniques et autres organisations dans 8 états; Utilisation actuelle.	DSM-IV/ ICD-10 <i>Checklist :</i> TSA	3 – 17 (247; 8,0)	<ul style="list-style-type: none">• Antipsychotiques• Antidépresseurs• Anxiolytiques• Stimulants• Anticonvulsivants/ stabilisateurs d’humeur• Antihypertenseurs	Total (40,5) <ul style="list-style-type: none">• STM (19,0)• AP (16,6)• AD (9,7)• AC/SH (6,0)		
Les jeunes qui recevaient des médicaments psychoactifs présentaient significativement plus de problèmes d’extériorisations (<i>externalizing behaviors</i>). Cette étude suggère que cette médication est souvent prescrite afin de gérer les comportements perturbateurs.						
Akins et coll. (2014); É.-U.; sondage auprès des parents d’enfants d’âge préscolaire identifié via l’étude CHARGE en Californie. Utilisation actuelle et passée.	ADOS/ ADI-R : TSA	2 – 5 (453; 3,8)	<ul style="list-style-type: none">• Antipsychotiques (APA)• Antidépresseurs (ISRS)• Agents contre le TDAH• Anticonvulsivants	Total (2,7) <ul style="list-style-type: none">• AC (4,4; non inclus dans les médicaments psychoactifs)		
Le taux pour l’ensemble des autres médicaments psychoactifs était comparable entre ces deux groupes. Par contre, les enfants autistes étaient plus à risque de recevoir des thérapies complémentaires/alternatives controversées (p. ex. sécrétine, chélation). Les auteurs dénotent que les professionnels doivent participer activement à renseigner les parents sur les risques et bénéfices des différents types de thérapies disponibles.						
Hill et coll. (2014); É.-U.; réseau <i>Autism Speaks ATN at Oregon Health and Science University</i> ; Utilisation des jeunes enregistrés au réseau entre le 05/2008 et le 09/2012.	Basé sur les critères du DSM-IV-TR et confirmé avec l’ADOS.	2 – 18 (400)	<ul style="list-style-type: none">• Antipsychotiques (APA)• Antidépresseurs (ISRS)• Stimulants• Anticonvulsivants• Agents α-adrénergiques	Total (32,5) + comportements agressifs (43 %) - comportements agressifs (29%)		
Le quart des jeunes présentaient des problèmes d’agressivités (d’après le <i>Child Behavior Checklist</i>). Les comportements agressifs ont été corrélés à une augmentation de l’usage des médicaments psychoactifs.						
Mire et coll. (2014); É.-U., Canada; données extraites de la recherche <i>Simons Simplex Collection</i> sur la génétique du TSA dans les familles nord-américaines; Utilisation passée et actuelle.	Autisme SA TED-NS TSA selon l’ADOS et l’ADI-R.	Enfants et adolescents (1605; 8,7)	<ul style="list-style-type: none">• Antipsychotiques/ stabilisateurs d’humeur/ anticonvulsivants• Antidépresseurs• Agents contre le TDAH• Antihypertenseurs• Sédatifs/tranquillisants	Passée : Total (38,1) <ul style="list-style-type: none">• ATDAH (25,4)• AD (14,6)• AP/SH/AC (13,8)• AC (6,0)	Actuelle : Total (31,3) <ul style="list-style-type: none">• ATDAH (16,9)• AD (11,8)• AP/SH/AC (9,3)	Passée + actuelle : Total (41,7) <ul style="list-style-type: none">• ATDAH (27,9)• AD (17,3)• AP/SH/AC (13,8)• AC (6,4)
Parmi les facteurs prédictifs analysés, le plus puissant était l’âge, alors que la DI comorbide avait un impact significatif moins marqué. Globalement, la sévérité des symptômes autistiques a montré peu d’influence sur l’usage des médicaments psychoactifs. Les auteurs suggèrent donc que les autres facteurs influencent davantage les décisions concernant la médication des jeunes atteints.						

Références : (561); (310); (562); (563);

Article	Échantillon	Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés		Polypharmacie
Schubart et coll. (2014); É.-U.; programmes Medicaid de 41 états; Prévalence annuelle de 2000 à 2003.	ICD-9 : Autisme Autres TED TDE ≤ 17 (62 816) • 3 - 5 (20) • 6 - 11 (49) • 12 - 17 (31)	<ul style="list-style-type: none">• Antipsychotiques• Antidépresseurs• Anxiolytiques• Stimulants• Stabilisateurs d’humeur• Sédatifs/hypnotiques	2000 : Total (63,9) • AP (33,7) • STM (24,9) • AD (27,2) • SH (16,5) • AX (16,1)	2003 : Total (64,8) • AP (39,4) • AD (29,4) • STM (24,5) • SH (16,0) • AX (11,3)	Parmi l’échantillon, ≥ 2 classes simultanément pendant un minimum de 30 jours : <ul style="list-style-type: none">• 2000 (28,8)• 2003 (32,7) Les AP et les AD étaient les deux classes les plus utilisées dans les polypharmacies.
En plus du taux d'utilisation général des médicaments psychoactifs, cette étude rapporte un allongement constant de la durée des traitements avec les AP, AD SH et SD/HP entre 2000 et 2003. Dans l’ensemble, la durée médiane des traitements psychoactifs avait augmenté pour chaque groupe d’âge (p. ex. de 232 jours en moyenne en 2000 à 263 jours en 2003 chez les 6 - 11 ans). Ces augmentations ont également été constatées relativement aux enfants et adolescents du groupe contrôle (n > 220 000 pour chaque année). Selon cette étude, il y a un accroissement global de l’utilisation de cette médication — et plus spécialement des AP — chez les jeunes autistes.					
Turgeon et coll. (2014); Canada; banques de données administratives de la Régie de l’assurance maladie du Québec; Utilisation en 2010.	CIM-9 : TED 2 – 17 (2 986) • 2 - 5 (13) • 6 - 9 (30) • 10 - 12 (24) • 13 - 15 (22) • 16 – 17 (11)	<ul style="list-style-type: none">• Antipsychotiques• Antidépresseurs• Agents contre le TDAH (PSTM et atomoxétine)• Benzodiazépines• Anticonvulsivants• Autres	Total 2 - 5 (14,3) 6 - 9 (35,9) 10 -12 (44,8) 13 -15 (52,3) 16 -17 (50,9)		<ul style="list-style-type: none">• ATDAH (7,3) : MPH (5,8)• APA (4,5) : rispéridone (4,0)• ATDAH (28,1) : MPH (21,5); SMAMP (6,2)• APA (12,5) : rispéridone (10,9)• ATDAH (28,1) : MPH (22,6); SMAMP (5,3)• APA (18,9) : rispéridone (15,7)• AC (5,7)• AD autres que les ISRS (5,7)• ATDAH (32,4) : MPH (23,6); atomoxétine (6)• APA (26,5) : rispéridone (21,2); quétiapine (5,7)• AC (9,8)• AD ISRS (9,4)• AD autres que les ISRS (6,7)• APA (30,6) : rispéridone (21,2); quétiapine (8,8)• ATDAH (25,8) : MPH (19,1)• AC (13,6)• AD ISRS (10,6) : citalopram (7,0)• AD autres que les ISRS (9,1)
La prévalence d’usage de 18 médicaments spécifiques dans trois classes principales (APA et halopéridol, AD ISRS, ATDAH) et de 4 autres classes de médicaments psychoactifs (BZD, AC, APT autres qu’halopéridol, AD autres que les ISRS) a été analysée. Au total, la rispéridone et le MTH étaient les deux agents les plus utilisés. La prévalence d’au moins un agent par classes augmentait avec l’âge. Selon les auteurs, le pourcentage élevé de jeunes autistes ayant utilisé au moins un agent en 2010 au Québec porte à réflexion en raison du peu d’évidences soutenant ce type de traitement dans cette population. Il est à noter que les résultats de cette étude ont également servi à produire un rapport de l’INESS publié en mai 2013 (221).					

Références : (238); (470);

Article	Échantillon	Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie
Logan et al. (2015); É.-U.; données de Medicaid de Caroline du Sud d'enfants identifiés dans les registres du SCADDM de 2000-08; Utilisation d'après les données de l'année d'identification et de l'année qui précédait.	Cas de TSA 7 – 8 d'après les (629) diagnostics enregistrés dans les registres.	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques • Stimulants/ATDAH • Stabilisateurs d'humeur • Sédatifs/hypnotiques • Antihypertenseurs • Anticholinergiques 	Total (60,0) <ul style="list-style-type: none"> • ATDAH (44,7) • AD (17,2) • AP (16,2) • SD/HP (10,0) • AX (8,9) 	Parmi l'échantillon, ≥ 2 classes pendant un minimum de 30 jours durant les deux années analysées chez les enfants (41,0)
Parmi les comportements aberrants (p .ex. contestataire, impulsif, automutilation) et les comorbidités analysées dans le modèle ajusté de cette étude, les comportements agressifs (+ 2,3 fois) et les diagnostics concomitants d'épilepsie (7,3 fois), de TDAH (4,1 fois), de troubles des conduites/opposition (4,0 fois) et d'anxiété (2.5 fois) entraînaient tous une augmentation significative du risque d'utiliser des polypharmacies interclasses. Au niveau du diagnostic du TSA, seuls les déficits de la conversation (0.44 fois) ont été associés à une variation de ce risque. Les auteurs rapportent que contrairement à d'autres études, ils n'ont pas observé d'accroissement de la prévalence des polypharmacies interclasses dans cette population durant la période analysée.				
Mire et coll. (2015); É.-U., Canada; données extraites de la recherche <i>Simons Simplex Collection</i> ; Utilisation passée et actuelle.	DSM-IV-TR/ 4 – 17 DSM-5 : (2 758; 8,6) TSA Autisme SA TED-NS	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Agents contre le TDAH • Anticonvulsivants • Stabilisateurs d'humeur • Sédatifs/tranquillisants 	Total (40,3)	
Cette étude a analysé l'évolution des différents types de thérapies (p. ex. complémentaire/alternative, comportementale) des enfants et des adolescents autistes. Alors que l'utilisation des autres thérapies commençait à diminuer au plus tard vers 7 ans, celle de la médication psychoactive continuait à progresser jusqu'à atteindre une prévalence > 50 % chez les 16 - 17 ans. Cette croissance était principalement due à celle de la prévalence des AD, ATDAH et SH avec l'âge (de < 5 % jusqu'à ≥ 25 % - 38 % pour les AD). De plus, l'usage des ATDAH était > 20 % dès 9 ans.				
Sullivan & Sadeh (2015); É.-U.; analyse des données de l'étude NLTS2; Utilisation actuelle d'après les données de 2000-01.	Autisme 13 – 16 (730)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques • Stimulants • Anticonvulsivants • Stabilisateurs d'humeur • Sédatifs/hypnotiques 	Total (42,5) <ul style="list-style-type: none"> • AD (22,8) • AP (18,1) • STM (14,4) 	Parmi l'échantillon, ≥ 2 agents utilisés (23,7) ≥ 2 classes utilisées (23,2)
Parmi les élèves atteints de différentes conditions, seule la catégorie « autre problème de santé » (44,6 %) avait un taux d'utilisation des médicaments psychoactifs plus élevé que les élèves de la catégorie autisme. Ces derniers présentaient toutefois les prévalences les plus élevées d'AD, d'AP et des polypharmacies (agents et classes). L'autisme était le seul groupe pour lequel les STM n'étaient pas la classe la plus utilisée. Dans l'ensemble, le type de limitation et les facteurs sociodémographiques permettaient de prédire efficacement l'usage des pharmacothérapies chez les élèves.				

Références : (564); (565); (566);

Article	Échantillon	Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie
Zuckerman et coll. (2015); É.-U.; données des sondages NS-CSHCN de 2009-10 et <i>Survey of Pathways to Diagnosis and Services</i> de 2011; Utilisation actuelle et régulière.	Diagnostic officiel d'autisme, SA, TED ou TSA selon les parents. 6 – 17 (1 420) • 6 - 8 (21) • 9 - 11 (34) • 12 - 14 (26) • 15 - 17 (20)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques/ stabilisateurs d'humeur • Stimulants • Sédatifs/hypnotique 	Total (52,9)	
Cette étude à évaluer l'impact des déterminants sociaux des familles (p. ex. race/ethnie, revenus, niveau d'éducation) dans l'utilisation des médicaments psychoactifs et des services médicaux chez les autistes. Cette étude suggère que ces déterminants peuvent influencer le choix des traitements et/ou la capacité des parents à fournir ceux dont les enfants pourraient bénéficier. Les résultats indiquent cependant que d'autres facteurs sont plus importants pour expliquer les différences dans l'usage de la médication et des services médicaux au sein de cette population.				
House et coll. (2016); É.-U.; données pédiatriques du nord de la Nouvelle-Angleterre; Prévalence annuelle moyenne de 2007 à 2010.	ICD-9 : ≤ 17 TED (13 100) • 0 - 4 (18) • 5 - 9 (35) • 10 - 14 (33) • 15 - 17 (15)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques/ tranquillisants • Agents contre le TDAH • Anticonvulsivants/ stabilisateurs d'humeur 	Total (46) • ATDAH (26) • AP (22) • AD (19) • AX (BZD; 6) • AAA (6)	Parmi l'échantillon, ≥ 2 agents simultanément (23) ≥ 3 agents simultanément (8)
Les jeunes autistes ne représentaient que 2 % de la population pédiatrique totale, mais comptaient pour 15,6 % des Rx de médicaments psychoactifs. En moyenne, chacun de ces jeunes recevait 7,8 Rx par année, soit un taux 9 fois plus élevé pour ceux de la population générale (22 fois pour les AP). Des variations notables dans le taux et le type de Rx (médicaments psychoactifs et autres) pour les patients autistes ont été constatées entre certaines régions. Les auteurs suggèrent que les préférences locales des médecins sont déterminantes dans les pharmacothérapies que reçoivent ces jeunes.				
Vehling (thèse de l'Université du Manitoba; 2016); Canada; Rx dans la base de données provincial <i>Drug Programs Information Network</i> des jeunes inscrits au moins deux ans dans le <i>Manitoba Population Health Research Data Repository</i> ; Utilisation des enfants nés de 1995 à 2014 et ayant au moins une Rx de 30 jours pour un agent psychoactif.	ICD-9-CM/ 0 – 18 ICD--10 : (3 224) TED • 0 - 4 (12) • 5 - 9 (28) • 10 - 14 (33) • ≥ 15 (27)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques • Psychostimulants • Anticonvulsivants • Anticholinergiques • Antiparkinsoniens • Naltrexone (AAO) 	Total (48,8) • PSTM (36,3) • AP (34,0) • AC (13,2) • AD (12,5) • AX (3,9)	Parmi ceux ayant au moins une Rx de médicament psychoactif, ≥ 2 classes simultanément pendant un minimum de 30 jours la même année, ≥ 2 classes (49,5) ≥ 5 classes (3,4) En 2013/2014 : ≥ 2 classes (54,1) ≥ 5 classes (4,5)
Le taux d'utilisation de la médication psychoactive de ces jeunes était plus élevé que celui des jeunes en général (12,4 %). Parmi le groupe TSA, l'âge, les diagnostics psychiatriques concomitants et le fait d'avoir un membre de la fratrie avec un diagnostic de TSA augmentaient significativement le risque d'utiliser des médicaments psychoactifs. Citant le modèle du « mouvement de la neurodiversité », l'auteur considère que cette médication doit être envisagée dans une perspective de compréhension des enfants atteints. Si elle peut réduire les symptômes indésirables, cette médication peut aussi perturber l'acceptation de leur propre identité.				

Références : (567); (377); (543);

Article	Échantillon	Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie
Birch et coll. (2017); Australie; données de visites médicales (chez un médecin) enregistrées par le programme BEACH; Prévalence des Rx par 100 visites effectuées de 2000 à 2014.	ICPC-2 0 – 24 PLUS : (685 visites) Autisme • 0 - 4 (22) SA • 5 - 9 (40) ASD • 10 - 14 (19) • 15 - 19 (13) • 20 - 24 (6)	• Psychologiques • Agents du SNC	Total des Rx (médicaments psychoactifs et autres : 43,4 Rx par 100 visites) • Psychologiques (12,9) • SNC (3,6)	
Les AP (1er), les AD (2e) et les STM (5e) se retrouvaient parmi les 10 types de médication les plus prescrits (tout type de médication confondu) lors des visites des individus autistes. Alors que la rispéridone (1er), la clonidine (3e), la fluoxétine (6e), la sertraline (7e) et l'olanzapine se retrouvaient parmi les Rx les plus fréquentes dans ce groupe. Aucune classe ou agent psychoactif n'étaient classés parmi les 10 types de médication et de médicaments les plus souvent prescrits chez les individus sans TSA servant contrôle (n = 1 371 415 visites).				
Hong et coll. (2017); Corée; Banque de données NHICD du régime d'assurances santé publique de Corée; Prévalence annuelle moyenne chez les jeunes autistes ayant reçu un diagnostic de 2010 à 2012.	ICD-10 : 0 – 18 (17 606) TED • 0 - 3 (29) • 4 - 6 (21) • 7 - 9 (14) • 10 - 12 (14) • 13 - 15 (13) • 16 - 18 (10)	• Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques (benzodiazépines) • Agents contre le TDAH (ISRS et ATC) • Stabilisateurs d'humeur • Naltrexone (AAO) • Autres	Total (30,4) • AP (26,3) : APA (20,5) • AD (15,6) • ATDAH (14,6) : STM (12,5) • SH (12,9) • AX (12,7) • AAO (11,7) • Autres (6,0)	Chaque jeune recevait 2,54 médicaments psychoactifs en moyenne.
Les individus plus âgés, les garçons et les jeunes ayant accès à de l'aide médicale présentaient un taux de Rx significativement plus élevé.				
Houghton et coll. (2017); É.-U.; Réclamations pour les Rx dans la base de données de MarketScan® pour assureurs commerciaux; Prévalence des Rx de médicaments psychoactifs en 2014 chez les individus ayant au moins deux réclamations médicales avec un code diagnostic relié à l'autisme.	ICD-9 : Commerciaux Autisme ≥ 3 TED-NS (46 943) Autres TED • 3 - 5 (6) • 5 - 11 (37) • 12 - 17 (32) • 18 - 24 (18) • 25 - 49 (6) • ≥ 50 (< 1)	• Antipsychotiques/tranquillisants • Antidépresseurs • Anxiolytiques/sédatifs/hypnotiques • Stimulants • Antihypertenseurs	Total (63,7) • AD (33,3) • STM (29,9) • AP/TR (25,1) • AHT (19,8) • AC (17,0) • AX/SD/HP (12,7) Par groupe d'âge • 3 - 5 (11,1) • 5 - 11 (52,3) • 12 - 17 (76,1) • 18 - 24 (80,8) • 25 - 49 (72,1) • ≥ 50 (69,5)	≥ 2 agents simultanément pendant un minimum de 30 jours (35,5); • 3 - 5 (1,4) • 5 - 11 (29,9) • 12 - 17 (45,4) • 18 - 24 (50,5) • 25 - 49 (45,5) • ≥ 50 (35,5)

Références : (568); (569); (228);

Article	Échantillon	Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie
Houghton et coll. (2017; suite); É.-U.; Réclamations pour les Rx dans la base de données de MarketScan® pour Medicaid dans une douzaine d'états; Prévalence des Rx psychoactifs en 2014 chez les individus ayant au moins deux réclamations médicales avec un code diagnostic relié à l'autisme.	ICD-9 : Medicaid Autisme ≥ 3 TED-NS (46 696) Autres TED • 3 - 5 (7) • 5 - 11 (42) • 12 - 17 (28) • 18 - 24 (14) • 25 - 49 (8) • ≥ 50 (< 1)	• Antipsychotiques/ tranquillisants • Antidépresseurs • Anxiolytiques/sédatifs/ hypnotiques • Stimulants • Antihypertenseurs	Total (69,0) • AP/TR (34,6) • STM (32,0) • AHT (31,3) • AD (28,4) • AC (24,7) • AX/SD/HP (17,7) Par groupe d'âge • 3 - 5 (25,0) • 5 - 11 (62,8) • 12 - 17 (79,6) • 18 - 24 (80,8) • 25 - 49 (82,3) • ≥ 50 (82,5)	≥ 2 agents simultanément pendant un minimum de 30 jours (44,1) • 3 - 5 (5,7) • 5 - 11 (35,6) • 12 - 17 (55,5) • 18 - 24 (57,7) • 25 - 49 (58,9) • ≥ 50 (57,9)
L'âge a été associé à une augmentation significative de l'usage des médicaments psychoactifs durant l'enfance et l'adolescence. Les comorbidités psychiatriques augmentaient également le risque d'utiliser ces médicaments, plus particulièrement l'épilepsie (> 9 fois) et le TDAH (> 7 fois). Des proportions importantes d'individus sans comorbidité utilisaient aussi ces médicaments (commerciale 31 %, Medicaid 33 %).				
Jackel et coll. (2017); É.-U.; Dossiers médicaux des patients autistes de trois programmes pédiatriques de développement comportemental du réseau DBPNet; Rx de médicaments psychoactifs en 2010 et 2011.	ICD-9 : 3 – 17 (5095; 7,6) TED	• Antipsychotiques (APA) • Antidépresseurs/ anxiolytiques • Stimulants • Anticonvulsivants • Agonistes α-adrénériques	Total (36,9)	Parmi l'échantillon, ≥ 2 Rx de médicament psychoactif simultanément à au moins une occasion durant les 2 années de l'étude (14,4)
Les comorbidités comportementales augmentaient significativement le risque des jeunes de se faire prescrire des médicaments psychoactifs. Parmi les différents groupes d'âge, seuls les enfants de 3 à 5 ans assurés avec Medicaid étaient plus susceptibles de recevoir une Rx psychoactive comparativement aux jeunes du même âge avec des assurances privées. Le type d'assurance avait également un impact sur le type d'agent prescrit.				
Kamimura-Nishimura et coll. (2017); É.-U.; données du N(H)AMCS; Taux de Rx par 100 visites ambulatoires entre 1994 et 2009.	Code concordant avec le TSA 2 – 18 (1083) • 2 - 5 (26) • 6 - 11 (44) • 12 - 18 (30)	• Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques/sédatifs/ hypnotiques • Agents contre le TDAH/ stimulants du SNC • Stabilisateurs d'humeur • Agents antiadrénériques	Total (53,0) • 1994 - 97 (45,2) • 1998 - 01 (52,4) • 2002 - 05 (58,3) • 2006 - 09 (53,5)	
Le taux de Rx ne présentait pas de différence statistiquement significative entre les périodes analysées. Les patients plus âgés et les comorbidités ont été associés à une augmentation de l'utilisation des médicaments psychoactifs. Parmi les comorbidités analysées, celles entraînant les plus hauts taux de Rx étaient le TDAH (86,2 %), le trouble de l'humeur (85,8 %) et les troubles anxieux (84,4 %).				

Références : (228); (570); (571);

Article	Échantillon	Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie
Lake et coll. (2017); É.-U., Canada; données du réseau <i>Autism Speaks Autism Network ATN</i> ; Utilisation lors de l'enregistrement des jeunes au réseau.	DSM-IV/ 2 – 17 ADOS : (5 150) Autisme • 2 - 11 (92) SA • 12 - 17 (8) TED-NS	Antipsychotiques (APA) : • Risperidone • Aripiprazole • Olanzapine • Quétiapine • Ziprasidone	Total APA (6,4) • 2 - 11 (5,4) • 12 - 17 (17,7)	
Les résultats indiquent que le trouble d'opposition, la race (autres que blancs) et l'usage d'autres médicaments psychoactifs étaient associés à une augmentation du risque d'utiliser APA chez les 2 à 11 ans. Sans surprise, l'âge plus avancé était également l'un de ces facteurs, alors qu'il était le seul facteur dont l'impact était significatif chez les 12 à 17 ans. Les autres facteurs analysés tels que le poids, le diagnostic spécifique de TED, les autres thérapies utilisées et les autres problèmes de comportement/santé n'ont pas été associés à l'usage des APA.				
Madden et coll. (2017); É.-U.; données administratives et médicales de cinq systèmes de santé du consortium de recherches MRHN; Prévalence en 2010.	ICD-9 : 1 – 17 (7 901) Autisme • 1 - 4 (11) Autres TED • 5 - 7 (23) TED-NS • 8 - 11 (29) • 12 - 14 (21) • 15 - 17 (17)	• Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques/ benzodiazépines • Agents contre le TDAH • Anticonvulsivants/ stabilisateurs d'humeur • hypnotiques	Total (48,5) • ATDAH (30,2) : STM (22,7); NSTM (12,4) • AP (20,5) : APA (20,3) • AD (17,8) • AC/SH (9,1) • AC (8,7) Les Rx les plus fréquentes étaient le MPH (14.2 % des Rx), la rispéridone (11,8), les SMAMP (9,6), l'aripiprazole (7,1), la fluoxétine (6,4) et la clonidine (5,8).	Parmi l'échantillon, ≥ 2 classes simultanément (22,0)
La comparaison entre les jeunes du groupe TSA et ceux du groupe contrôle (n = 79 010) indique que les premiers étaient 11 fois plus à risque d'utiliser des médicaments psychoactifs et de 2,6 fois (AX) à 40,5 fois (AP) plus à risque selon les classes analysées. Les écarts étaient moindres lorsque la prévalence des AD et des AP a été comparée entre des jeunes des deux groupes qui avaient des diagnostics psychiatriques reliés (p. ex. usage des AD et dépression), alors que le risque d'utiliser des ATDAH était comparable entre ceux qui avaient un diagnostic de TDAH. Selon les auteurs, cela suggère que ces médicaments sont souvent prescrits afin de traiter les symptômes autistiques et ceux associés à cette condition chez les jeunes sans diagnostic psychiatrique. Au sein même du groupe TSA, l'âge et les diagnostics de TDAH (13,6 fois) et de dépression/anxiété (4 fois) augmentaient le risque d'utiliser des médicaments psychoactifs. Comme dans d'autres études, il a été conclu que les évidences ne permettent toujours pas de démontrer l'efficacité et la sécurité d'un usage aussi répandu dans cette population.				

Références : (459); (227);

Article	Échantillon	Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie
Shekunov et coll. (2017); É.-U.; Revue rétrospective des dossiers de jeunes recevant des soins dans différents programmes psychiatriques spécialisés affiliés à des centres universitaires; Utilisation chez les patients ayant rencontré un médecin au moins une fois dans les 6 mois précédents la récoltes des données en décembre 2011.	DSM-IV-TR: 7 – 19 Autisme (54; 13,3) SA 7 - 12 (39) TED-NS 13 - 19 (61)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs (ISRS) • Anxiolytiques (BZD) • Agents contre le TDAH • Anticonvulsivants • Stabilisateurs d'humeur 	Total (98) <ul style="list-style-type: none"> • APA (74) : aripiprazole (31); quétiapine (28); rispéridone (19) • ISRS (26) : citalopram (19) • STM (24) : MPH (19) • NSTM (22) : atomoxétine (15); AAA (13) • AC (22) : lamotrigine (11) • SH (15) : lithium (9) • APT (9) • AX/BZD (7) 	Parmi l'échantillon, ≥ 2 agents simultanément (80,0); Chaque patient recevait 2,9 médicaments psychoactifs en moyenne.

Cette étude suggère que les médicaments psychoactifs peuvent être efficaces en combinaison pour traiter les symptômes psychiatriques chez les jeunes autistes. La vaste majorité des sujets étaient atteints par au moins une comorbidité psychiatrique (96 %; 94 % par le trouble de l'humeur). De façon générale, les jeunes patients répondaient bien aux traitements. Plus précisément, 59,5 % des sujets traités pour des troubles de l'humeur présentaient une amélioration de leurs symptômes, alors que ces taux étaient de 76,5 % pour l'anxiété, 52,2 % pour le TDAH et 45,5 % pour la dépression. Toutes classes de médicaments psychoactifs confondus, les effets indésirables les plus communs étaient la prise de poids (28 % des patients; 100 % avec les APA) et la sédation (12 %).

Wink et coll. (2017a); É.-U.; Données de l'étude <i>Autism Inpatient Collection</i> sur des jeunes admis entre mars 2014 et janvier 2016 pour une hospitalisation dans l'un des 6 départements psychiatriques hospitaliers participants; Usage des médicaments psychoactifs chez les jeunes au moment de l'admission et de la sortie de l'hospitalisation psychiatrique, puis d'un suivi 2 mois après la sortie.	ADOS-2 : 4 – 21 TSA (350; 12,9)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques • Agents contre le TDAH • Stabilisateurs d'humeur • Sédatifs/hypnotiques (aide au sommeil) 	Admission Total (91,4) <ul style="list-style-type: none"> • AP (63,7) • ATDAH (45,7) • SD/HP (43,4) 	Sortie Total (97,1) <ul style="list-style-type: none"> • AP (67,4) • SD/HP (46,0) • ATDAH (44,3) 	Suivi Total (64,0) <ul style="list-style-type: none"> • AP (46,6) • ATDAH (30,0) • SD/HP (27,0) 	Parmi l'échantillon, ≥ 2 agents à l'admission (81,2); ≥ 2 agents à la sortie (86,1); ≥ 2 agents au suivi (55,1)
---	------------------------------------	--	--	---	--	--

L'âge, le sexe et le QI non verbal avaient peu ou pas d'impact sur la prévalence de l'usage des médicaments psychoactifs chez des jeunes hospitalisés. Les auteurs proposent que le haut taux de Rx d'AP soit relié à de l'irritabilité qui pourrait avoir créé les crises comportementales responsables des hospitalisations. Selon eux, le fait que les taux de Rx soient similaires entre l'admission et la sortie suggère que les hospitalisations aient été causées par des problèmes sévères. Et que les traitements psychoactifs demeurent un élément central des soins de ces patients durant ces hospitalisations. Ils proposent également que l'amélioration des comportements des jeunes suite à leur retour dans un environnement familial puisse avoir contribué à la baisse de Rx constatée lors du suivi.

Références : (491);(494);

Article	Échantillon	Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie
Candon et coll. (2018); É.-U.; données du <i>Health Care Cost Institute</i> concernant les réclamations pour des services médicaux de trois grands assureurs privés américains; Rx de 2008 à 2012 chez les jeunes ayant au moins deux réclamations avec un code diagnostique relié à l'autisme.	ICD-9 : 0 – 21 TED (106 977)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques • stabilisateurs d'humeur • Stimulants 	Total (2008 – 2012 : 61,4)	

Selon cette étude, l'introduction dans plusieurs états américains de loi obligeant les assureurs privés à fournir des soins pour l'autisme n'a pas eu d'impact significatif sur les dépenses liées à l'usage des médicaments psychoactifs chez les jeunes autistes.

Meiri et coll. (2018); Israël; Dossiers médicaux d'enfants référés au <i>Preschool Psychiatric Unit</i> du <i>Soroka University Medical Center</i> entre 2006 et 2013; Prévalence des Rx de médicaments psychoactifs reçus chez les sujets inclus dans l'étude.	DSM-IV/-5: 1 – 6 Autisme (211) SA TED-NS TSA	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Sédatifs/ tranquillisants • Agents contre le TDAH 	Total (35,5) <ul style="list-style-type: none"> • APA (23,2) • STM (13,2) • APT (7,6) • SD/TR (3,8) 	Parmi l'échantillon, Sujets ayant reçu une Rx comportant ≥ 2 agents psychoactifs différents (11,9)
--	--	--	--	---

Comparativement aux enfants avec un autisme léger, le risque de recevoir une Rx était respectivement 7 fois et 15 fois plus élevé chez les enfants autistes modéré et sévère. Les enfants atteints d'autisme sévère étaient également moins susceptibles de suivre leur traitement (Rx vs médicaments achetés). Dans l'ensemble, 75 % des enfants ont suivi les traitements de psychoactive de façon intégrale. D'autre part, les enfants atteints de TDAH, de DI et d'épilepsie — mais non ceux ayant un retard de développement ou un trouble du langage — comorbides recevaient significativement plus de Rx que ceux sans comorbidité.

Références : (572); (573);

B - Études chez les adultes et incluant une majorité d'adolescents et d'adultes

Article; Pays; source des données; Prévalence et période analysées	Échantillon		Médicaments psychoactifs		
	Diagnostic	Âge (n; âge moyen) gr. d'âge (%)	Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés (en % d'utilisateurs, > 5%)	Polypharmacie (%)
Aman et coll. (1995); É.-U.; questionnaire s'adressant aux répondants d'individus autistes membres d' <i>Autism Society of North Carolina</i> ; Utilisation actuelle lors du sondage en 1993.	Autisme	1 – 82 (839; 16,0)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques (APT) • Antidépresseurs • Anxiolytiques/sédatifs/hypnotiques • Stimulants • Anticonvulsivants • Stabilisateurs d'humeur • Antihypertenseurs • Antagonistes opioïdes 	Total (30,5) <ul style="list-style-type: none"> • AP (12,2) : thioridazine (5,8) • STM (6,6) : MPH (5,0%) • AX/SD/HP (6,3) • AD (6,1) Total médication psychoactives + AC (38,9) <ul style="list-style-type: none"> • AC (13,2) 	Parmi l'échantillon, ≥ 2 agents simultanément (8,5)
Les AC, les AD et les STM ont obtenu les plus hauts taux de satisfaction parmi les répondants. Il a été proposé que l'insatisfaction envers les APT et les SH puisse être reliée à leur utilisation dans les cas de problèmes psychiatriques et comportementaux plus sérieux. Cela pourrait également indiquer une efficacité plus limitée ou des effets secondaires fréquents.					
Gralton et coll. (1998); R.-U.; suivi d'une étude chez des enfants atteints de DI de Cornwall en Angleterre; Usage d'un mois et plus en 1994-95.	ICD-9 : Autisme	≥ 19 (31)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques 	Total (55,8)	
Le diagnostic d'autisme a été associé à l'utilisation des AP, mais non à la présence de comportements problématiques. Cependant, la sévérité de ces comportements n'a pas été évaluée.					
Martin et coll. (1999); É.-U., Canada; questionnaire auprès des répondants d'individus autistes voulant s'inscrire au <i>Yale Child Study Center's Project on Social Learning Disabilities</i> ; Utilisation actuelle.	Autisme SA TED-NS	Jeunes et adultes (109; 13,9) QI ≥ 70 • > 16 (19)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques • Stimulants • Anticonvulsivants/stabilisateurs d'humeur • Antihypertenseurs 	Total (55,0) <ul style="list-style-type: none"> • AD (32,1) : ISRS (26,6) – fluoxétine (15,6); sertraline (5,5) • STM (20,2) : MPH (15,6) • AP (16,5) : APA (12,8) – rispéridone (11,0) • AC/SH (9,2) : valproate (6,4) • AX (6,4) 	Parmi l'échantillon, ≥ 2 agents simultanément (29,4)
La majorité des utilisateurs de médicaments psychoactifs (65 %) prenait ces médicaments en raison de symptômes reliés à l'anxiété. La proportion d'utilisateurs augmentait avec l'âge.					

Références : (574); (575); (576);

Article	Échantillon		Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie
Langworthy-Lam et coll. (2002); É.-U.; questionnaire aux répondants de membres de l' <i>Autism Society of North Carolina</i> ; Utilisation actuelle.	Autisme	3 – 56 (1 538; 15,6)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques/sédatifs/HP • Stimulants • Anticonvulsivants • Stabilisateurs d'humeur • Autres (AHT, APK, AAO) 	Total (45,7)/ + AC (50,5) <ul style="list-style-type: none"> • AD (21,7) : fluoxétine (6,6) • AP (16,8) : rispéridone (10,4) • STM (13,9) : MPH (5,0); SMAMP (5,0) • AHT (9,5) : clonidine (6,3) • AX/SD/HP (7,3) • AC (12,4; non incl. Rx psychoactive) 	Parmi l'échantillon, ≥ 2 agents simultanément (21,6)
Le fait de résider dans un milieu restrictif, l'âge, la DI et les symptômes autistiques sévères ont été associés à une utilisation plus importante de médicaments psychoactifs.					
Aman et coll. (2003); É.-U.; sondage auprès des familles d'individus recrutés via l' <i>Autism Society of Ohio</i> ; Utilisation actuelle lors du sondage en 1998-99.	Autisme	2 – 46 (417; 13,2)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques/sédatifs/HP • Stimulants • Anticonvulsivants • Stabilisateurs d'humeur • Antihypertenseurs • Antagonistes opioïdes 	Total (45,6)/ + AC (51,6) <ul style="list-style-type: none"> • AD (21,6) • AP (14,9) : rispéridone (10,3) • AHT (12,5) : clonidine (10,8) • STM (11,3) : MPH (9,1%) • AX/SD/HP (8,7) • AC (11,5; non incl. Rx psychoactive) 	Parmi l'échantillon, ≥ 2 agents simultanément (20,9)
Résider à l'extérieur du milieu familial, l'âge, la DI et les symptômes autistiques sévères et l'épilepsie comorbide ont été associé à un accroissement du risque d'utiliser des médicaments psychoactifs.					
Morgan et coll. (2003); R.-U.; dossiers de patients avec un trouble d'apprentissage du <i>NHS service within an urban NHS Trust area</i> ; Utilisation lors d'un jour déterminé.	Cas de TSA confirmés d'après les critères de l'ICD-10.	Adultes (164)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques 	Total (52,0) <ul style="list-style-type: none"> • Thioridazine (12,8) • Haloperidol (11,6) • Rispéridone (11,6) 	
Les auteurs présument que les AP ont été prescrits pour diminuer les symptômes autistiques (stéréotypies).					
Baghdadli et coll. (2005); France; données des dossiers de patients en institution; Utilisation d'après les dossiers évalués entre 02/2002 et 07/2003.	CIM-10 : Autisme SA Autres TED TED-NS	20-35 (165; 29)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques • Hypnotiques • Anticonvulsivants • Anticholinergiques 	Total (66,7) <ul style="list-style-type: none"> • AP (85,0) • AX (40,2) • ACH (36,4) • AC (32,7) • HP (19,4) 	Parmi les utilisateurs de médicaments, ≥ 2 agents simultanément (83,8) ≥ 5 agents simultanément (20,3) Parmi les utilisateurs d'AP, ≥ 2 agents AP (49,8)
Les adultes de l'échantillon étaient tous atteints d'autisme sévère et de retard adaptatif. L'agitation, l'agressivité et l'anxiété étaient les principales raisons reliées au traitement.					

Références : (577); (540); (578); (579);

Article	Échantillon		Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie
Esbensen et coll. (2009); É.-U.; données d'entrevues de mères d'adolescents et d'adultes avec un diagnostic de TSA lors de 4 périodes différentes couvrant 4,5 ans; Prévalence au temps 1 (11/1998 - 04/2000) et au temps 4 (01/2004 - 02/2005).	Autisme	10 – 19	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques/sédatifs/hypnotiques • Stimulants (SNC) • Anticonvulsivants • Autres 	Temps 1 : Total (64) Temps 4 : Total (75) • AD (42) : ISRS (33); autres (12) • AP (30) : APA (29) • AC (16) • AX/SD/HP (11) • STM (10)	Parmi l'échantillon (%; Rx par individu), ≥ 3 médicaments (toutes catégories) : Temps 1 (18,2; 1,4) Temps 4 (34,0; 2,1) ≥ 3 agents psychoactifs (sans les AC) : Temps 1 (11,5; 1,0) Temps 4 (18,8; 1,3)
	SA TED-NS TDE	(165)			
		≥ 20 (121)		Temps 1 : Total (77) Temps 4 : Total (88) • AD (44) : ISRS (39); autres (9) • AP (38) : APA (32); APT (8) • AC (31) • AX/SD/HP (19)	≥ 3 médicaments (toutes catégories) : Temps 1 (33,1; 2,0) Temps 4 (49,5; 2,9) ≥ 3 agents psychoactifs (sans les AC) : Temps 1 (10,7; 1,1) Temps 4 (21,4; 1,5)

Les utilisateurs de médicaments psychoactifs étaient 11 fois plus susceptibles de continuer d'utiliser cette médication que de cesser. Au total, 81 % des utilisateurs d'au moins un médicament (toutes catégories) ont reçu des pharmacothérapies durant les 4,5 années de l'étude. Dans l'ensemble, cette étude suggère que l'usage des médicaments psychoactifs dans cette population est en croissance.

Khanna et coll. (2013); É.-U.; programme <i>Medicaid fee-for-service</i> du Mississippi; Prévalence annuelle d'après les données de 2007.	ICD-9-CM :	< 65	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques/sédatifs/hypnotiques • Stimulants • Autres (incl. des AC, des BB et le lithium) 	Total < 65 (66,3)	Total ≤ 10 (61,6)	Total 11-21 (75,5)	Total 22-64 (59,4)
	TED	(1 330) • ≤ 10 (51) • 11 - 21 (36) • 22 - 64 (13)		• AP (39,7) • STM (31,6) • AD (19,6) • Autres (19,4) • AX/SD/HP(14,8)	• STM (37,4) • AP (31,7) • AD (11,8) • Autres (13,1) • AX/SD/HP (10,8)	• AP (51,1) • STM (33,7) • AD (28,3) • Autres (25,2) • AX/SD/HP (15,4)	• AP (39,4) • AX/SD/HP (29,4) • Autres (28,2) • AD (25,9) • STM (2,4)

Le taux d'utilisation des individus avec des diagnostics de trouble bipolaire (96 %) de TDAH (84 %), d'anxiété (80 %) et de DI (73 %) étaient plus élevée que ceux sans comorbidité psychiatrique (50 %). Il a été suggéré que les changements à l'adolescence peuvent amplifier les problèmes de comportements et ainsi contribuer à l'usage accru des médicaments psychoactifs par rapport aux enfants.

Tsiouris et coll. (2013); É.-U.; les participants étaient des adultes vivant dans la communauté et recevant des services de l'état de New York; Utilisation en 2006–07.	DSM-IV/ DSM-IV-TR: TSA	Adultes avec une DI (394)	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques • Psychostimulants • Anticonvulsivants/SH stabilisateurs d'humeur • Hypnotiques 	Total (74,5) • APA (55,6)	Parmi le groupe TSA, ≥ 2 agents psychoactifs simultanément (55,0) 2 agents APA simultanément (5,1)
--	------------------------------	---------------------------------	--	------------------------------	--

L'échantillon (n = 4 069) comprenait des adultes DI souffrants de conditions psychiatriques et/ou du TSA. Le risque d'utiliser des AP (1,76 fois), des AX (1,56 fois) étaient plus élevées chez les adultes autistes.

Références : (232); (457); (580);

Article	Échantillon	Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie
Buck et coll. (2014); É.-U.; suivi de participants autistes d'une recherche de 1982-86 par l'UCLA-University en Utah; Utilisation actuelle lors du suivi entre 2006 et 2011.	DSM-III/ 26 – 54 DSM-IV-TR: (129; 36,4) Autisme SA TED-NS	<ul style="list-style-type: none"> • Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques • Anticonvulsivants/stabilisateurs d'humeur • Sédatifs/hypnotiques • Agonistes α-adrénergiques • Autres 	Total (58,9) <ul style="list-style-type: none"> • AD (35,7) • AP (35,6) : APA (31,7); APT (8,5) • AC (34,9) • AX/BZD (23,2) • SD/HP (13,2) • Autres (6,9) 	Parmi l'échantillon, ≥ 2 agents simultanément (38,8) ≥ 4 agents simultanément (14,0)

Cette étude rapporte une prévalence élevée des troubles psychiatriques comorbides et de l'utilisation des médicaments psychoactifs chez les adultes autistes. Toutefois, l'association entre les troubles psychiatriques (ou d'autres facteurs) et l'usage de cette médication n'a pas été évaluée.

Hsia et coll. (2014);	ICD-10 :	Jeunes (≤ 18)	<ul style="list-style-type: none">• Antipsychotiques• Antidépresseurs• Benzodiazépines• Stimulant• Anticonvulsivants/ stabilisateurs d’humeur• Sédatifs (incl. la mélatonine)• β-bloquants• Antiparkinsoniens	Pays	Taux annuel de Rx reliées au TSA; taux de Rx des 3 principaux agents (%)	
Plusieurs pays; base de données de IMS MIDAS Insights de IMS Health;	TED	Adultes (≥ 19)			≤ 18 :	≥ 19 :
Taux annuel de Rx reliées au TSA (nombre de Rx par 10 000 de la population générale) et le taux de Rx des agents parmi les Rx de médicaments psychoactifs reliées au TSA. Estimés d’après les données de 2010-12.				Canada	184; rispéridone (25,5); MPH (13,7); clonidine (6,8)	33; rispéridone (30,1); olanzapine (6,9); quétiapine (6,5)
				É.-U.	108; rispéridone (19,3); aripiprazole (11,0); clonidine (7,7)	3; ziprasidone (16,8); rispéridone (9,6); aripiprazole (7,2)
				Mexique	5; rispéridone (46,9); quétiapine (13,2); carbamazépine (11,2)	1; phénytoïne (29,9); clonazépam (29,3); rispéridone (21,3)
				Brésil	6; rispéridone (55,7); quétiapine (7,7); carbamazépine (6,7)	1; thioridazine (22,5); rispéridone (18,9); paroxétine (28,0)
				France	4; rispéridone (40,2); cyamémazine (15,1); aripiprazole (9,8)	11; rispéridone (12,6); cyamémazine (11,1); olanzapine (9,7)
				All.	11; rispéridone (38,0); MPH (19,8); pipampérone (6,7)	3; rispéridone (16,9); pipampérone (9,3); valproate (7,9)
				Italie	4; rispéridone (20,6); halopéridol (19,6); chlorpromazine11,3)	4; rispéridone (17,2); valproate (12,1); halopéridol (10,6)
				Espagne	100; rispéridone (41,7); MPH (13,3); aripiprazole (11,9)	8; olanzapine (19,4); rispéridone (14,7); lévomépromazine (7,6)
				R.-U.	63; MPH (34,0); mélatonine (15,0); rispéridone (14,4)	62; rispéridone (20,7); olanzapine (9,4); Valproate (6,6)
				Japon	11; halopéridol (44,1); rispéridone (25,0); carbamazépine (9,2)	9; rispéridone (13,6); aripiprazole (9,9); fluvoxamine (9,9)
	En règle générale, les estimations des taux annuels de Rx reliées au TSA variaient entre les pays et ces taux étaient sensiblement plus importants pour les ≤ 18 ans. Les taux de Rx les plus élevés chez ces derniers ont été trouvés en Amérique du Nord et en Espagne. Dans ce cas, la rispéridone était le médicament psychoactif le plus utilisé dans tous les pays à l’exception du R.-U. et du Japon. Les taux de Rx les plus élevés chez les adultes ont été constatés au R.-U. et au Canada. La rispéridone et les antipsychotiques étaient également les médicaments psychoatifs les plus utilisés en général chez les adultes.					

Références : (135); (239);

Article	Échantillon		Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés		Polypharmacie
Lake et coll. (2014); Canada; sondage s’adressant aux parents d’adolescents et jeunes adultes autistes de l’Ontario; Utilisation actuelle lors du sondage.	Autisme	12 – 30	<ul style="list-style-type: none">• Antipsychotiques• Antidépresseurs• Anxiolytiques• Stimulants• Stabilisateurs d’humeur• Antihypertenseurs	Total (50,1)		Parmi l’échantillon, ≥ 2 agents simultanément (26,4) Les 12-17 ans comptaient pour 62,5 % des utilisateurs de polypharmacies.
	SA	(363; 17,3)		<ul style="list-style-type: none">• AP (28,7) : APA (28,4)• AD (25,6)• STM (15,4)• AX (6,1)		
	TED-NS	<ul style="list-style-type: none">• 12 - 17 (60)• ≥ 18 (40)				
Parmi les facteurs analysés, un historique de blessures envers les autres, les diagnostics psychiatriques concomitants et les parents rapportant un fardeau important ont été associés à l’usage des polypharmacies chez les adolescents et les jeunes adultes autistes. Cette étude met en évidence que les familles d’enfants recevant des polypharmacies ont besoin de soutien.						
Murray et coll. (2014); R.-U.; bases de données du réseau <i>The Health Improvement Network</i> ; Utilisation des patients dont les données couvraient au moins une période de 6 mois après leur enregistrement au réseau entre 1992 et 2006.	Diagnostic de TSA dans la base de données.	< 25 (5 651)	<ul style="list-style-type: none">• Antipsychotiques• Antidépresseurs• Benzodiazépines• Stimulants• Anticonvulsivants/ stabilisateurs d’humeur• Sédatifs (mélatonine incl.)• β-bloquants• Antiparkinsoniens	Total (28,7) <ul style="list-style-type: none">• SD (9,7) : mélatonine (5,7)• STM (7,9) : MPH (7,1)• AP (7,3) : rispéridone (5,6)• AC/SH (6,4)• AD (6,2)		Parmi ceux ayant utilisés au moins un agent psychoactif en 2008, ≥ 2 agents utilisés (34)
L’utilisation des AD et des AP est demeurée relativement stable entre 1999 et 2008, alors que celle des STM a augmenté. Il a été proposé que cette augmentation puisse résulter d’une meilleure reconnaissance du TDAH chez les jeunes autistes. Les Rx de STM étaient les plus fréquentes (23 % de toutes les Rx) après celles pour les AC/SH (33 %). Les résultats suggèrent que l’usage de médicaments psychoactifs relié aux patients autistes au R.-U. est plus élevé que dans le reste de la population britannique, mais moins important que celui aux É.-U.						
Lake et coll. (2015); Canada; suivi auprès des parents des participants de l’étude de Lake et coll. (2014) qui utilisaient des agents psychoactifs; Utilisation actuelle lors du suivi.	Autisme	12 – 30	<ul style="list-style-type: none">• Antipsychotiques• Antidépresseurs• Anxiolytiques• Stimulants• Stabilisateurs d’humeur• Antihypertenseurs	12-18 :	19-30 :	≥ 2 agents psychoactifs simultanément, <ul style="list-style-type: none">• 12-18 (43,7)• 19-30 (48,9)
	SA	(100; 18,5)		<ul style="list-style-type: none">• AP (54,5)• AD (41,8)• STM (40,0)• AX (7,3)	<ul style="list-style-type: none">• AD (68,9)• AP (57,8)• STM (15,6)• AX (6,7)	
	TED-NS	<ul style="list-style-type: none">• 12 - 18 (55)• 19 - 30 (45)				
En plus du profil d’utilisation des médicaments psychoactifs, les adolescents et les adultes ont présenté des différences au niveau de la raison principale de leur emploi (problèmes d’externalisation chez les ados et d’internalisation chez les adultes) et des effets indésirables (plus commun chez les ados). Les parents des adultes étaient moins susceptibles d’être satisfaits des services reliés à la médication et d’utiliser des approches non pharmacologiques avant la médication. Cependant le taux de satisfaction envers l’efficacité de la médication était élevé (≈ 80 %) dans les deux groupes.						

Références : (581); (378); (582);

Article	Échantillon	Classes/agents évalués	Classes/agents les plus utilisés	Polypharmacie
Vohra et coll. (2016); É.-U.; réclamations d'adultes identifiés dans les registres de Medicaid de trois états (IL, NY, TX); Utilisation l'année de l'identification des patients entre 2000 et 2008.	ICD-9-CM : 22 – 64 (1 772) TED • 22 - 40 (86) • 41 - 64 (14)	• Antipsychotiques • Antidépresseurs • Anxiolytiques/ Sédatifs/hypnotiques • Stimulants • Anticonvulsivants	Total (85,2) • AP (66,0) • AC (59,1) • AD (36,8) • AX/SD/HP (21,4)	Parmi l'échantillon, ≥ 6 classes de médicaments (toutes catégories) prescrites la même année (48,3) ≥ 3 classes de médicaments psychoactifs prescrites sur une période de 90 jours (19,0)
Le taux d'utilisation des polypharmacies psychoactives dépendait principalement des comorbidités psychiatriques. L'âge et le nombre de comorbidités comptaient parmi les autres facteurs associés à l'usage de médicaments et de polypharmacies. Considérant l'usage répandu et important des agents psychoactifs et des autres médicaments chez les patients autistes, les auteurs recommandent de développer des lignes directrices encadrant les traitements pharmaceutiques dans cette population.				
Wink et coll. (2017b); É.-U.; banque de données <i>Redcap medication management</i> du <i>Christian Sarkine Autism Treatment Center</i> en Indiana; Utilisation durant la période de traitements de patients à qui l'on a prescrit ≥ 2 agents antipsychotiques simultanément entre 2004 et 2012	DSM IV-TR : Jeunes et Autisme adultes SA (61; 15,1) TED-NS	• Combinaison d'antipsychotiques • Autres agents utilisés simultanément aux combinaisons d'AP	Combinaisons d'AP : • Risperidone/quétiapine (16,4) • Risperidone/aripiprazole (14,8) • Aripiprazole/quétiapine (11,5)	Autres agents utilisés avec les combinaisons d'AP (classes; % d'utilisateurs [>10]) : • Trazodone (AD; 31,1) • Clonidine (ATDAH/AHT; 24,6) • Sertraline (AD; 18,0) • Lorazépam (AX; 16,4) • Valproate (AC; 16,4) • Benzatropine (ACH; 14,8) • Guanfacine (ATDAH/AX; 13,1)
Les symptômes les plus souvent ciblés par les traitements avec les combinaisons d'AP étaient les problèmes d'agitation/irritabilité (88,5 %), d'agressions physiques (82,0 %) et d'automutilations (23,0 %). Les traitements ont duré 509 jours en moyenne et seulement 18 % des patients ont rapporté des effets secondaires. Ces traitements ont eu un impact minimal sur la sévérité des symptômes ciblés. Néanmoins, dans l'ensemble les patients ont montré une amélioration globale de leur condition clinique.				

Références : (380); (583);

Bibliographie

1. Elsabbagh M, Divan G, Koh YJ, Kim YS, Kauchali S, Marcin C, et al. Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res.* 2012;5(3):160-79.
2. Lazoff T, Zhong L, Piperni T, Fombonne E. Prevalence of pervasive developmental disorders among children at the English Montreal School Board. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie.* 2010;55(11):715-20.
3. Ouellette-Kuntz H, Coe H, Lam M, Breitenbach MM, Hennessey PE, Jackman PD, et al. The changing prevalence of autism in three regions of Canada. *Journal of autism and developmental disorders.* 2014;44(1):120-36.
4. Howlin P, Moss P. Adults with autism spectrum disorders. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie.* 2012;57(5):275-83.
5. APA. Autism Spectrum Disorder. DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Autism: The management and support of children and young people on the Autism Spectrum. In: National Collaborating Centre for Mental Health, editor. Leicester (UK): British Psychological Society; 2013.
7. Warren Z, Veenstra-VanderWeele J, Stone W, Bruzek JL, Nahmias AS, Foss-Feig JH, et al. Therapies for children with autism spectrum disorders. *Comparative Effectiveness Review.* 2011;26.
8. Spencer D, Marshall J, Post B, Kulakodlu M, Newschaffer C, Dennen T, et al. Psychotropic medication use and polypharmacy in children with autism spectrum disorders. *Pediatrics.* 2013;132(5):833-40.
9. Jobski K, Hofer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of psychotropic drugs in patients with autism spectrum disorders: a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2017;135(1):8-28.
10. Coury DL, Swedo SE, Thurm AE, Miller DT, Veenstra-VanderWeele JM, Carbone PS, et al. Treating the whole person with autism: the proceedings of the Autism Speaks National Autism Conference. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2014;44(2):26-47.
11. Bertelli MO, Rossi M, Keller R, Lassi S. Update on psychopharmacology for autism spectrum disorders. *Advances in Mental Health and Intellectual Disabilities.* 2016;10(1):6-26.
12. Wang L, Leslie DL. Health care expenditures for children with autism spectrum disorders in Medicaid. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 2010;49(11):1165-71.
13. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. 1943.
14. Kanner L. Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943. *Journal of autism and childhood schizophrenia.* 1971;1(2):119-45.
15. SANS P. Autisme, sortir de l'impasse: Du diagnostic à l'inclusion: De Boeck Supérieur; 2014.
16. Ousley O, Cermak T. Autism Spectrum Disorder: Defining Dimensions and Subgroups. *Curr Dev Disord Rep.* 2014;1(1):20-8.
17. Poirier N, Des Rivières-Pigeon C. Le trouble du spectre de l'autisme : État des connaissances: Presses de l'Université du Québec; 2013.
18. Volkmar FR, Reichow B, Westphal A, Mandell DS. Autism and the autism spectrum: Diagnostic concepts. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Fourth Edition.* 2014.
19. Asperger H. Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* 1944;117(1):76-136.

20. Barahona-Correa JB, Filipe CN. A Concise History of Asperger Syndrome: The Short Reign of a Troublesome Diagnosis. *Front Psychol.* 2015;6:2024.
21. Schopler EE. National Society for Autistic Children definition of the syndrome of autism. 1978.
22. Rutter M. Diagnosis and definition of childhood autism. *Journal of autism and childhood schizophrenia.* 1978;8(2):139-61.
23. APA, Association AP, Nomenclature APATFo, Statistics, Nomenclature APACo, DSM-III. APAWGtR. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: American Psychiatric Association; 1980.
24. APA, Spitzer RL, Nomenclature APATFo, Statistics. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-III-R: American Psychiatric Association; 1987.
25. APA, Physicians AAoF, Association AP, DSM-IV-PC. APAWGo. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition: Primary Care Version: American Psychiatric Association; 1995.
26. APA, Association AP, DSM-IV. APATFo. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR: American Psychiatric Association; 2000.
27. Mahjouri S, Lord CE. What the DSM-5 portends for research, diagnosis, and treatment of autism spectrum disorders. *Current psychiatry reports.* 2012;14(6):739-47.
28. Wing L, Potter D. The epidemiology of autistic spectrum disorders: is the prevalence rising? *Mental retardation and developmental disabilities research reviews.* 2002;8(3):151-61.
29. Wing L, Gould J, Gillberg C. Autism spectrum disorders in the DSM-V: better or worse than the DSM-IV? *Research in developmental disabilities.* 2011;32(2):768-73.
30. Lord C, Bishop SL. Recent advances in autism research as reflected in DSM-5 criteria for autism spectrum disorder. *Annu Rev Clin Psychol.* 2015;11:53-70.
31. McPartland JC, Reichow B, Volkmar FR. Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 2012;51(4):368-83.
32. Hyman SL. New DSM-5 includes changes to autism criteria. *The American Academy of Pediatrics.* 2013 [cited 2018 January 11]. Available from: <http://www.aappublications.org/content/early/2013/06/04/aapnews.20130604-1>.
33. CMQ-OPQ. Les troubles du spectre de l'autisme l'évaluation clinique. Lignes directrices.: Collège des médecins du Québec et Ordre des psychologues du Québec; 2012.
34. Wakefield JC. Diagnostic Issues and Controversies in DSM-5: Return of the False Positives Problem. *Annu Rev Clin Psychol.* 2016;12:105-32.
35. Bennett M, Goodall E. A meta-analysis of DSM-5 autism diagnoses in relation to DSM-IV and DSM-IV-TR. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders.* 2016;3(2):119-24.
36. APA. Social (Pragmatic) Communication Disorder. DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed. 5th ed. ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
37. Smith IC, Reichow B, Volkmar FR. The Effects of DSM-5 Criteria on Number of Individuals Diagnosed with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Journal of autism and developmental disorders.* 2015;45(8):2541-52.
38. Kim YS, Fombonne E, Koh YJ, Kim SJ, Cheon KA, Leventhal BL. A comparison of DSM-IV pervasive developmental disorder and DSM-5 autism spectrum disorder prevalence in an epidemiologic sample. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 2014;53(5):500-8.
39. Stadnick N, Brookman-Frazee L, Williams KN, Cerda G, Akshoomoff N. A Pilot Study Examining the Use of the Autism Diagnostic Observation Schedule in Community-Based Mental Health Clinics. *Research in autism spectrum disorders.* 2015;20:39-46.

40. Mazurek MO. The History of Comorbidity in Autism Spectrum Disorders (ASD). *Comorbid Conditions Among Children with Autism Spectrum Disorders*: Springer; 2016. p. 3-25.
41. Harker CM, Stone WL. Comparison of the Diagnostic Criteria for Autism Spectrum Disorder Across DSM-5, DSM-IV-TR, and the Individuals with Disabilities Education Act (IDEA) Definition of Autism. The Iris Center.2014 [cited 2018 January 11]. Available from: <https://iris.peabody.vanderbilt.edu/wp-content/uploads/2014/09/ASD-Comparison-0922141.pdf>.
42. CMQ-OPQ. Les troubles du spectre de l'autisme l'évaluation clinique. Lignes directrices. Janvier 2012 [cited 2012 February 26]. Available from: http://www.ordrepsy.qc.ca/sn_uploads/2012_02_Lignes_directrice_Troubles_du_spectre_de_lautisme.pdf.
43. Garcin N, Moxness K. Le DSM-5 : l'impact de la recherche sur l'évolution des concepts et des définitions du trouble du spectre de l'autisme, du trouble de la communication sociale, de la déficience intellectuelle et des retards globaux du développement. . *Revue CNRIS - Magazine Scientifique et Professionnel – Déficience Intellectuelle et Troubles Envahissants du Développement*. 2013;5(1):4 -11.
44. Frazier TW, Klingemier EW, Beukemann M, Speer L, Markowitz L, Parikh S, et al. Development of an Objective Autism Risk Index Using Remote Eye Tracking. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2016;55(4):301-9.
45. Hus V, Gotham K, Lord C. Standardizing ADOS domain scores: separating severity of social affect and restricted and repetitive behaviors. *Journal of autism and developmental disorders*. 2014;44(10):2400-12.
46. Gotham K, Pickles A, Lord C. Standardizing ADOS scores for a measure of severity in autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2009;39(5):693-705.
47. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 1994;24(5):659-85.
48. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th revision* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
49. de Bildt A, Sytema S, Zander E, Bolte S, Sturm H, Yirmiya N, et al. Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) Algorithms for Toddlers and Young Preschoolers: Application in a Non-US Sample of 1,104 Children. *Journal of autism and developmental disorders*. 2015;45(7):2076-91.
50. Schopler E, Reichler RJ, DeVellis RF, Daly K. Toward objective classification of childhood autism: Childhood Autism Rating Scale (CARS). *Journal of autism and developmental disorders*. 1980;10(1):91-103.
51. Kraijer D, de Bildt A. The PDD-MRS: an instrument for identification of autism spectrum disorders in persons with mental retardation. *Journal of autism and developmental disorders*. 2005;35(4):499-513.
52. Cook CR, Volpe RJ, Livanis A, Mouzakitis A. The treatment validity of autism screening instruments. *Assessment for Effective Intervention*. 2010;35(4):206-17.
53. Chiang HM, Tsai LY, Cheung YK, Brown A, Li H. A meta-analysis of differences in IQ profiles between individuals with Asperger's disorder and high-functioning autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2014;44(7):1577-96.
54. Bibeau A, Fossard M. L'autisme de haut-niveau ou le Syndrome d'Asperger: la question du langage. *Revue canadienne d'orthophonie et d'audiologie (RCOA)*. 2010;34(4):246-58.
55. Lenois M. *Autisme - Les raisons d'espérer - Les pistes pour de nouveaux traitements*. Grancher ed2015. 264 p.

56. Hill AP, Zuckerman K, Fombonne E. Epidemiology of autism spectrum disorders. *Translational Approaches to Autism Spectrum Disorder*: Springer; 2015. p. 13-38.
57. Rao PA, Raman V, Thomas T, Ashok MV. IQ in Autism: Is there an Alternative Global Cognitive Index? *Indian J Psychol Med*. 2015;37(1):48-52.
58. Matson JL, Sipes M, Fodstad JC, Fitzgerald ME. Issues in the management of challenging behaviours of adults with autism spectrum disorder. *CNS drugs*. 2011;25(7):597-606.
59. Mottron L. Changing perceptions: The power of autism. *Nature*. 2011;479(7371):33-5.
60. Mottron L, Galonnier P. L'intervention précoce pour enfants autistes: Nouveaux principes pour soutenir une autre intelligence. Mardaga ed. Coll. Émotion i, santé, editor: Mardaga; 2016.
61. Baxter AJ, Brugha TS, Erskine HE, Scheurer RW, Vos T, Scott JG. The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychol Med*. 2015;45(3):601-13.
62. Fombonne E. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric research*. 2009;65(6):591-8.
63. Christensen DL, Baio J, Braun KV, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveillance summaries : Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries / CDC*. 2016;65(3):1-23.
64. Rutherford M, McKenzie K, Johnson T, Catchpole C, O'Hare A, McClure I, et al. Gender ratio in a clinical population sample, age of diagnosis and duration of assessment in children and adults with autism spectrum disorder. *Autism : the international journal of research and practice*. 2016;20(5):628-34.
65. Canada Adlspd. Trouble du spectre de l'autisme (TSA) Ottawa: Division de la surveillance et de l'épidémiologie, Centre de prévention des maladies chroniques, Direction générale de la promotion de la santé et de la prévention des maladies chroniques.; 2015 [updated 2015.10.29; cited 2016]. L'Infobase des maladies chroniques; Blogue de données]. Available from: <http://infobase.phac-aspc.gc.ca/datalab/autism-blog-fr.html>.
66. Fombonne E, Zakarian R, Bennett A, Meng L, McLean-Heywood D. Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*. 2006;118(1):e139-50.
67. Noiseux M. Troubles du spectre de l'autisme et autres handicaps, Portfolio thématique. Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre, Direction de santé publique, Surveillance de l'état de santé de la population. 2015.
68. Noiseux M. Prévalence des troubles du spectre de l'autisme: la Montérégie en tête de peloton. 2014.
69. Diallo FB, Fombonne E, Kisely S, Rochette L, Vasiliadis HM, Vanasse A, et al. Prevalence and Correlates of Autism Spectrum Disorders in Quebec. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2017;706743717737031.
70. Baio J, Wiggins L, Christensen DL, Maenner MJ, Daniels J, Warren Z, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years - Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2014. *MMWR Surveillance summaries : Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries / CDC*. 2018;67(6):1-23.
71. Grossman L, Barrozo P. The next global human rights issue: Why the plight of individuals with autism spectrum disorders requires a global call to action. *Autism Advocate*, 49: 8-12. 2007.
72. Hahler E-M, Elsabbagh M. Autism: a global perspective. *Current Developmental Disorders Reports*. 2015;2(1):58-64.

73. Mandy W, Lai MC. Annual Research Review: The role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2016;57(3):271-92.
74. Williams JG, Higgins JP, Brayne CE. Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Archives of disease in childhood*. 2006;91(1):8-15.
75. Pinborough-Zimmerman J, Bakian AV, Fombonne E, Bilder D, Taylor J, McMahon WM. Changes in the administrative prevalence of autism spectrum disorders: contribution of special education and health from 2002-2008. *Journal of autism and developmental disorders*. 2012;42(4):521-30.
76. Fombonne E, Heavey L, Smeeth L, Rodrigues LC, Cook C, Smith PG, et al. Validation of the diagnosis of autism in general practitioner records. *BMC public health*. 2004;4:5.
77. Lauritsen MB, Jorgensen M, Madsen KM, Lemcke S, Toft S, Grove J, et al. Validity of childhood autism in the Danish Psychiatric Central Register: findings from a cohort sample born 1990-1999. *Journal of autism and developmental disorders*. 2010;40(2):139-48.
78. Burke JP, Jain A, Yang W, Kelly JP, Kaiser M, Becker L, et al. Does a claims diagnosis of autism mean a true case? *Autism : the international journal of research and practice*. 2014;18(3):321-30.
79. Coleman KJ, Lutsky MA, Yau V, Qian Y, Pomichowski ME, Crawford PM, et al. Validation of Autism Spectrum Disorder Diagnoses in Large Healthcare Systems with Electronic Medical Records. *Journal of autism and developmental disorders*. 2015;45(7):1989-96.
80. Dodds L, Spencer A, Shea S, Fell D, Armson BA, Allen AC, et al. Validity of autism diagnoses using administrative health data. *Chronic diseases in Canada*. 2009;29(3):102-7.
81. Coo H, Ouellette-Kuntz H, Brownell M, Shooshtari S, Hanlon-Dearman A. Validating an administrative data-based case definition for identifying children and youth with autism spectrum disorder for surveillance purposes. *Can J Public Health*. 2018;108(5-6):e530-e8.
82. Ziats MN, Rennert OM. The Evolving Diagnostic and Genetic Landscapes of Autism Spectrum Disorder. *Front Genet*. 2016;7:65.
83. Huguet G, Benabou M, Bourgeron T. The Genetics of Autism Spectrum Disorders. *A Time for Metabolism and Hormones: Springer*; 2016. p. 101-29.
84. Patak J, Zhang-James Y, Faraone SV. Endosomal system genetics and autism spectrum disorders: A literature review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;65:95-112.
85. Devlin B, Scherer SW. Genetic architecture in autism spectrum disorder. *Curr Opin Genet Dev*. 2012;22(3):229-37.
86. Lionel AC, Crosbie J, Barbosa N, Goodale T, Thiruvahindrapuram B, Rickaby J, et al. Rare copy number variation discovery and cross-disorder comparisons identify risk genes for ADHD. *Science translational medicine*. 2011;3(95):95ra75.
87. Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain research*. 2011;1380:42-77.
88. Torres F, Barbosa M, Maciel P. Recurrent copy number variations as risk factors for neurodevelopmental disorders: critical overview and analysis of clinical implications. *J Med Genet*. 2016;53(2):73-90.
89. Zhubi A, Cook EH, Guidotti A, Grayson DR. Epigenetic mechanisms in autism spectrum disorder. *Int Rev Neurobiol*. 2014;115:203-44.
90. Bergbaum A, Ogilvie CM. Autism and chromosome abnormalities-A review. *Clin Anat*. 2016;29(5):620-7.
91. Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(9):551-63.

92. Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *Jama*. 2014;311(17):1770-7.
93. Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism*. 2017;8:13.
94. Lyall K, Croen L, Daniels J, Fallin MD, Ladd-Acosta C, Lee BK, et al. The Changing Epidemiology of Autism Spectrum Disorders. *Annu Rev Public Health*. 2017;38:81-102.
95. Keil KP, Lein PJ. DNA methylation: a mechanism linking environmental chemical exposures to risk of autism spectrum disorders? *Environ Epigenet*. 2016;2(1).
96. Kalkbrenner AE, Schmidt RJ, Penlesky AC. Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: a review of the epidemiological evidence. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2014;44(10):277-318.
97. Rossignol DA, Genuis SJ, Frye RE. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 2014;4:e360.
98. Li H, Li Y, Liu Y, Zhao Z. Blood Mercury, Arsenic, Cadmium, and Lead in Children with Autism Spectrum Disorder. *Biol Trace Elem Res*. 2017.
99. Duchan E, Patel DR. Epidemiology of autism spectrum disorders. *Pediatric clinics of North America*. 2012;59(1):27-43, ix-x.
100. Loring DW, Gerard EE, Meador KJ. Neurodevelopmental Considerations with Antiepileptic Drug Use During Pregnancy. *Pediatric Neurotoxicology*: Springer; 2016. p. 91-105.
101. Brown HK, Hussain-Shamsy N, Lunsy Y, Dennis CE, Vigod SN. The Association Between Antenatal Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Autism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of clinical psychiatry*. 2017;78(1):e48-e58.
102. Mezzacappa A, Lasica PA, Gianfagna F, Cazas O, Hardy P, Falissard B, et al. Risk for Autism Spectrum Disorders According to Period of Prenatal Antidepressant Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(6):555-63.
103. Boukhris T, Sheehy O, Motttron L, Berard A. Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Pediatr*. 2016;170(2):117-24.
104. Man KK, Tong HH, Wong LY, Chan EW, Simonoff E, Wong IC. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;49:82-9.
105. Brummelte S, Mc Glanaghy E, Bonnin A, Oberlander TF. Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience*. 2016.
106. Brown HK, Ray JG, Wilton AS, Lunsy Y, Gomes T, Vigod SN. Association Between Serotonergic Antidepressant Use During Pregnancy and Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA*. 2017;317(15):1544-52.
107. Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, Garcia-Esteban R, Galan IR, et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol*. 2016.
108. Liew Z, Ritz B, Virk J, Olsen J. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood: A Danish national birth cohort study. *Autism Res*. 2015.
109. Andrade C. Use of acetaminophen (paracetamol) during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in the offspring. *The Journal of clinical psychiatry*. 2016;77(2):e152-4.
110. Dube E, Vivion M, MacDonald NE. Vaccine hesitancy, vaccine refusal and the anti-vaccine movement: influence, impact and implications. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(1):99-117.
111. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson D, Malik M, et al. RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *The Lancet*. 1998;351(9103):637-41.

112. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine*. 2014;32(29):3623-9.
113. Jain A, Marshall J, Buikema A, Bancroft T, Kelly JP, Newschaffer CJ. Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. *JAMA*. 2015;313(15):1534-40.
114. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Prenatal risk factors for autism: comprehensive meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2009;195(1):7-14.
115. Gardener H, Spiegelman D, Buka SL. Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;128(2):344-55.
116. Atladottir HO, Schendel DE, Henriksen TB, Hjort L, Parner ET. Gestational Age and Autism Spectrum Disorder: Trends in Risk Over Time. *Autism Res*. 2016;9(2):224-31.
117. Xiang AH, Wang X, Martinez MP, Walthall JC, Curry ES, Page K, et al. Association of maternal diabetes with autism in offspring. *JAMA*. 2015;313(14):1425-34.
118. Brown AS. Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *Dev Neurobiol*. 2012;72(10):1272-6.
119. Ng M, G. de Montigny J, Ofner M, T. Docé M. Environmental factors associated with autism spectrum disorder: a scoping review for the years 2003–2013. *Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada : Research, Policy and Practice*. 2017;37(1):1-23.
120. Atladottir HO, Henriksen TB, Schendel DE, Parner ET. Autism after infection, febrile episodes, and antibiotic use during pregnancy: an exploratory study. *Pediatrics*. 2012;130(6):e1447-54.
121. Brucato M, Ladd-Acosta C, Li M, Caruso D, Hong X, Kaczaniuk J, et al. Prenatal exposure to fever is associated with autism spectrum disorder in the boston birth cohort. *Autism Res*. 2017;10(11):1878-90.
122. Hornig M, Bresnahan MA, Che X, Schultz AF, Ukaigwe JE, Eddy ML, et al. Prenatal fever and autism risk. *Mol Psychiatry*. 2018;23(3):759-66.
123. Wu S, Wu F, Ding Y, Hou J, Bi J, Zhang Z. Advanced parental age and autism risk in children: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(1):29-41.
124. Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Suren P, Susser E, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol Psychiatry*. 2016;21(5):693-700.
125. Gratten J, Wray NR, Peyrot WJ, McGrath JJ, Visscher PM, Goddard ME. Risk of psychiatric illness from advanced paternal age is not predominantly from de novo mutations. *Nat Genet*. 2016;48(7):718-24.
126. Matson JL. *Comorbid Conditions Among Children with Autism Spectrum Disorders*: Springer; 2016.
127. Kohane IS, McMurry A, Weber G, MacFadden D, Rappaport L, Kunkel L, et al. The comorbidity burden of children and young adults with autism spectrum disorders. *PLoS one*. 2012;7(4):e33224.
128. Autism Speaks. Genetic study advances understanding of autism as ‘whole-body’ disorder. 2015 [cited 2018 January 11]. Available from: <https://www.autismspeaks.org/science/science-news/genetic-study-advances-understanding-autism-%E2%80%99whole-body%E2%80%99-disorder>.
129. Lever AG, Geurts HM. Psychiatric Co-occurring Symptoms and Disorders in Young, Middle-Aged, and Older Adults with Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2016;46(6):1916-30.
130. Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T, Jackson JW, Patel V, et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *Int J Epidemiol*. 2014;43(2):476-93.

131. Joshi G, Wozniak J, Petty C, Martelon MK, Fried R, Bolfek A, et al. Psychiatric comorbidity and functioning in a clinically referred population of adults with autism spectrum disorders: a comparative study. *Journal of autism and developmental disorders*. 2013;43(6):1314-25.
132. Salazar F, Baird G, Chandler S, Tseng E, O'Sullivan T, Howlin P, et al. Co-occurring Psychiatric Disorders in Preschool and Elementary School-Aged Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2015;45(8):2283-94.
133. van Steensel FJ, Bogels SM, Perrin S. Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis. *Clinical child and family psychology review*. 2011;14(3):302-17.
134. van Steensel FJ, Bogels SM, de Bruin EI. Psychiatric Comorbidity in Children with Autism Spectrum Disorders: A Comparison with Children with ADHD. *J Child Fam Stud*. 2013;22(3):368-76.
135. Buck TR, Viskochil J, Farley M, Coon H, McMahon WM, Morgan J, et al. Psychiatric comorbidity and medication use in adults with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2014;44(12):3063-71.
136. Taylor LJ. Psychopharmacologic intervention for adults with autism spectrum disorder: A systematic literature review. *Research in autism spectrum disorders*. 2016;25:58-75.
137. Postorino V, Kerns CM, Vivanti G, Bradshaw J, Siracusano M, Mazzone L. Anxiety Disorders and Obsessive-Compulsive Disorder in Individuals with Autism Spectrum Disorder. *Current psychiatry reports*. 2017;19(12):92.
138. Rodgers J, Wigham S, McConachie H, Freeston M, Honey E, Parr JR. Development of the anxiety scale for children with autism spectrum disorder (ASC-ASD). *Autism Res*. 2016.
139. Costello EJ, Egger HL, Copeland W, Erkanli A, Angold A. The developmental epidemiology of anxiety disorders: phenomenology, prevalence, and comorbidity. *Anxiety disorders in children and adolescents: Research, assessment and intervention*. 2011;2:56-75.
140. Magiati I, Ong C, Lim XY, Tan JW, Ong AY, Patrycia F, et al. Anxiety symptoms in young people with autism spectrum disorder attending special schools: Associations with gender, adaptive functioning and autism symptomatology. *Autism : the international journal of research and practice*. 2016;20(3):306-20.
141. van Steensel FJ, Dirksen CD, Bogels SM. A cost of illness study of children with high-functioning autism spectrum disorders and comorbid anxiety disorders as compared to clinically anxious and typically developing children. *Journal of autism and developmental disorders*. 2013;43(12):2878-90.
142. Robb AS. Managing irritability and aggression in autism spectrum disorders in children and adolescents. *Developmental disabilities research reviews*. 2010;16(3):258-64.
143. McGuire K, Fung LK, Hagopian L, Vasa RA, Mahajan R, Bernal P, et al. Irritability and Problem Behavior in Autism Spectrum Disorder: A Practice Pathway for Pediatric Primary Care. *Pediatrics*. 2016;137 Suppl 2:S136-48.
144. Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Ahuja M, Smith LA. Anxiety, depression, and irritability in children with autism relative to other neuropsychiatric disorders and typical development. *Research in autism spectrum disorders*. 2011;5(1):474-85.
145. Guinchat V, Cravero C, Diaz L, Perisse D, Xavier J, Amiet C, et al. Acute behavioral crises in psychiatric inpatients with autism spectrum disorder (ASD): recognition of concomitant medical or non-ASD psychiatric conditions predicts enhanced improvement. *Research in developmental disabilities*. 2015;38:242-55.
146. Duerden EG, Oatley HK, Mak-Fan KM, McGrath PA, Taylor MJ, Szatmari P, et al. Risk factors associated with self-injurious behaviors in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2012;42(11):2460-70.

147. Rattaz C, Michelon C, Baghdadli A. Symptom severity as a risk factor for self-injurious behaviours in adolescents with autism spectrum disorders. *Journal of intellectual disability research : JIDR*. 2015;59(8):730-40.
148. Kanne SM, Mazurek MO. Aggression in children and adolescents with ASD: prevalence and risk factors. *Journal of autism and developmental disorders*. 2011;41(7):926-37.
149. APA DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
150. Gadow KD, Devincent CJ, Drabick DA. Oppositional defiant disorder as a clinical phenotype in children with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2008;38(7):1302-10.
151. Kaat AJ, Lecavalier L. Disruptive behavior disorders in children and adolescents with autism spectrum disorders: A review of the prevalence, presentation, and treatment. *Research in autism spectrum disorders*. 2013;7(12):1579-94.
152. Mayes SD, Calhoun SL, Aggarwal R, Baker C, Mathapati S, Anderson R, et al. Explosive, oppositional, and aggressive behavior in children with autism compared to other clinical disorders and typical children. *Research in autism spectrum disorders*. 2012;6(1):1-10.
153. Cappadocia MC, Weiss JA, Pepler D. Bullying experiences among children and youth with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2012;42(2):266-77.
154. van Roekel E, Scholte RH, Didden R. Bullying among adolescents with autism spectrum disorders: prevalence and perception. *Journal of autism and developmental disorders*. 2010;40(1):63-73.
155. Maiano C, Normand CL, Salvas MC, Moullec G, Aime A. Prevalence of School Bullying Among Youth with Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Autism Res*. 2016;9(6):601-15.
156. Fitzpatrick SE, Srivorakiat L, Wink LK, Pedapati EV, Erickson CA. Aggression in autism spectrum disorder: presentation and treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1525-38.
157. Thomas S, Lycett K, Papadopoulos N, Sciberras E, Rinehart N. Exploring Behavioral Sleep Problems in Children With ADHD and Comorbid Autism Spectrum Disorder. *J Atten Disord*. 2015.
158. Leitner Y. The co-occurrence of autism and attention deficit hyperactivity disorder in children - what do we know? *Front Hum Neurosci*. 2014;8:268.
159. Chandrasekhar T, Sikich L. Challenges in the diagnosis and treatment of depression in autism spectrum disorders across the lifespan. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(2):219-27.
160. Ghaziuddin M, Ghaziuddin N, Greden J. Depression in persons with autism: implications for research and clinical care. *Journal of autism and developmental disorders*. 2002;32(4):299-306.
161. Vannucchi G, Masi G, Toni C, Dell'Osso L, Erfurth A, Perugi G. Bipolar disorder in adults with Aspergers Syndrome: a systematic review. *J Affect Disord*. 2014;168:151-60.
162. Gadow KD, Guttman-Steinmetz S, Rieffe C, Devincent CJ. Depression symptoms in boys with autism spectrum disorder and comparison samples. *Journal of autism and developmental disorders*. 2012;42(7):1353-63.
163. Turygin NC, Matson JL, MacMillan K, Konst M. The relationship between challenging behavior and symptoms of depression in intellectually disabled adults with and without autism spectrum disorders. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*. 2013;25(4):475-84.
164. Mayes SD, Calhoun SL, Murray MJ, Ahuja M, Smith LA. Anxiety, depression, and irritability in children with autism relative to other neuropsychiatric disorders and typical development. *Research in autism spectrum disorders*. 2011;5(1):474-85.

165. Strang JF, Kenworthy L, Daniolos P, Case L, Wills MC, Martin A, et al. Depression and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders without Intellectual Disability. *Research in autism spectrum disorders*. 2012;6(1):406-12.
166. Chisholm K, Lin A, Abu-Akel A, Wood SJ. The association between autism and schizophrenia spectrum disorders: A review of eight alternate models of co-occurrence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;55:173-83.
167. Upthegrove R, Abu-Akel A, Chisholm K, Lin A, Zahid S, Pelton M, et al. Autism and psychosis: Clinical implications for depression and suicide. *Schizophr Res*. 2017.
168. McKenzie K, Milton M, Smith G, Ouellette-Kuntz H. Systematic Review of the Prevalence and Incidence of Intellectual Disabilities: Current Trends and Issues. *Current Developmental Disorders Reports*. 2016;3(2):104-15.
169. Munson J, Dawson G, Sterling L, Beauchaine T, Zhou A, Elizabeth K, et al. Evidence for latent classes of IQ in young children with autism spectrum disorder. *American journal of mental retardation : AJMR*. 2008;113(6):439-52.
170. Soulieres I, Dawson M, Gernsbacher MA, Mottron L. The level and nature of autistic intelligence II: what about Asperger syndrome? *PloS one*. 2011;6(9):e25372.
171. Courchesne V, Meilleur AA, Poulin-Lord MP, Dawson M, Soulieres I. Autistic children at risk of being underestimated: school-based pilot study of a strength-informed assessment. *Mol Autism*. 2015;6:12.
172. van Ool JS, Snoeijen-Schouwenaars FM, Schelhaas HJ, Tan IY, Aldenkamp AP, Hendriksen JG. A systematic review of neuropsychiatric comorbidities in patients with both epilepsy and intellectual disability. *Epilepsy Behav*. 2016;60:130-7.
173. El Achkar CM, Spence SJ. Clinical characteristics of children and young adults with co-occurring autism spectrum disorder and epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;47:183-90.
174. Bauman ML. Medical comorbidities in autism: challenges to diagnosis and treatment. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2010;7(3):320-7.
175. Reilly C, Atkinson P, Das KB, Chin RF, Aylett SE, Burch V, et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics*. 2014;133(6):e1586-93.
176. Sundelin HE, Larsson H, Lichtenstein P, Almqvist C, Hultman CM, Tomson T, et al. Autism and epilepsy: A population-based nationwide cohort study. *Neurology*. 2016;87(2):192-7.
177. Lee BH, Smith T, Paciorkowski AR. Autism spectrum disorder and epilepsy: Disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav*. 2015;47:191-201.
178. Miano S, Giannotti F, Cortesi F. Sleep Disorders and Autism Spectrum Disorder. *Psychiatric Symptoms and Comorbidities in Autism Spectrum Disorder*: Springer; 2016. p. 111-28.
179. Veatch OJ, Maxwell-Horn AC, Malow BA. Sleep in Autism Spectrum Disorders. *Curr Sleep Med Rep*. 2015;1(2):131-40.
180. Souders MC, Zavodny S, Eriksen W, Sinko R, Connell J, Kerns C, et al. Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder. *Current psychiatry reports*. 2017;19(6):34.
181. Datta AN, Vella S. Le sommeil de l'enfant—troubles du sommeil et investigations. *Paediatrica*. 2009;20(5):30-40.
182. May T, McGinley J, Murphy A, Hinkley T, Papadopoulos N, Williams KJ, et al. A Multidisciplinary Perspective on Motor Impairment as an Early Behavioural Marker in Children with Autism Spectrum Disorder. *Australian Psychologist*. 2016;51(4):296-303.
183. Fournier KA, Hass CJ, Naik SK, Lodha N, Cauraugh JH. Motor coordination in autism spectrum disorders: a synthesis and meta-analysis. *Journal of autism and developmental disorders*. 2010;40(10):1227-40.

184. Hannant P, Tavassoli T, Cassidy S. The Role of Sensorimotor Difficulties in Autism Spectrum Conditions. *Front Neurol.* 2016;7:124.
185. Dumas M, McKenna R, Murphy B. Postural Control Deficits in Autism Spectrum Disorder: The Role of Sensory Integration. *Journal of autism and developmental disorders.* 2016;46(3):853-61.
186. Bo J. Motor Functioning in Children with Autism Spectrum Disorder. *Acta Psychopathologica.* 2015.
187. Buie T, Campbell DB, Fuchs GJ, 3rd, Furuta GT, Levy J, Vandewater J, et al. Evaluation, diagnosis, and treatment of gastrointestinal disorders in individuals with ASDs: a consensus report. *Pediatrics.* 2010;125 Suppl 1:S1-18.
188. Buie T, Fuchs GJ, 3rd, Furuta GT, Kooros K, Levy J, Lewis JD, et al. Recommendations for evaluation and treatment of common gastrointestinal problems in children with ASDs. *Pediatrics.* 2010;125 Suppl 1:S19-29.
189. Chaidez V, Hansen RL, Hertz-Picciotto I. Gastrointestinal problems in children with autism, developmental delays or typical development. *Journal of autism and developmental disorders.* 2014;44(5):1117-27.
190. Sharp WG, Berry RC, McCracken C, Nuhu NN, Marvel E, Saulnier CA, et al. Feeding problems and nutrient intake in children with autism spectrum disorders: a meta-analysis and comprehensive review of the literature. *Journal of autism and developmental disorders.* 2013;43(9):2159-73.
191. Berry RC, Novak P, Withrow N, Schmidt B, Rarback S, Feucht S, et al. Nutrition Management of Gastrointestinal Symptoms in Children with Autism Spectrum Disorder: Guideline from an Expert Panel. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(12):1919-27.
192. (NCD-RisC) NRFC. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet.* 2017;pii: S0140-6736(17)32129-3.
193. Levy E, Saenger AK, Steffes MW, Delvin E. Pediatric Obesity and Cardiometabolic Disorders: Risk Factors and Biomarkers. *EJIFCC.* 2017;28(1):6-24.
194. Umer A, Kelley GA, Cottrell LE, Giacobbi P, Jr., Innes KE, Lilly CL. Childhood obesity and adult cardiovascular disease risk factors: a systematic review with meta-analysis. *BMC public health.* 2017;17(1):683.
195. Curtin C, Jojic M, Bandini LG. Obesity in children with autism spectrum disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2014;22(2):93-103.
196. Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, Fryar CD, Kruszon-Moran D, Kit BK, et al. Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents in the United States, 1988-1994 Through 2013-2014. *JAMA.* 2016;315(21):2292-9.
197. Hales CM, Carroll M.D., Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief [Internet].* 2017; National Center for Health Statistics(288, October 2017). Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db288.pdf>.
198. Rao DP, Kropac E, Do MT, Roberts KC, Jayaraman GC. Childhood overweight and obesity trends in Canada. *Health Promot Chronic Dis Prev Can.* 2016;36(9):194-8.
199. Twells LK, Gregory DM, Reddigan J, Midodzi WK. Current and predicted prevalence of obesity in Canada: a trend analysis. *CMAJ Open.* 2014;2(1):E18-26.
200. Zheng Z, Zhang L, Li S, Zhao F, Wang Y, Huang L, et al. Association among obesity, overweight and autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):11697.
201. Balogun F. Prevalence and correlates of obesity in childhood autism spectrum disorders: A literature review. *J Psychiatry.* 2016;19:5.

202. Curtin C, Anderson SE, Must A, Bandini L. The prevalence of obesity in children with autism: a secondary data analysis using nationally representative data from the National Survey of Children's Health. *BMC pediatrics*. 2010;10:11.
203. de Vinck-Baroody O, Shui A, Macklin EA, Hyman SL, Leventhal JM, Weitzman C. Overweight and Obesity in a Sample of Children With Autism Spectrum Disorder. *Acad Pediatr*. 2015;15(4):396-404.
204. Hill AP, Zuckerman KE, Fombonne E. Obesity and Autism. *Pediatrics*. 2015;136(6):1051-61.
205. Matheson BE, Douglas JM. Overweight and Obesity in Children with Autism Spectrum Disorder (ASD): a Critical Review Investigating the Etiology, Development, and Maintenance of this Relationship. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2017:1-15.
206. McCoy SM, Jakicic JM, Gibbs BB. Comparison of Obesity, Physical Activity, and Sedentary Behaviors Between Adolescents With Autism Spectrum Disorders and Without. *Journal of autism and developmental disorders*. 2016;46(7):2317-26.
207. Corvey K, Menear KS, Preskitt J, Goldfarb S, Menachemi N. Obesity, Physical Activity and Sedentary Behaviors in Children with an Autism Spectrum Disorder. *Matern Child Health J*. 2016;20(2):466-76.
208. Must A, Eliasziw M, Phillips SM, Curtin C, Kral TV, Segal M, et al. The Effect of Age on the Prevalence of Obesity among US Youth with Autism Spectrum Disorder. *Child Obes*. 2017;13(1):25-35.
209. Dempsey J, Dempsey AG, Voigt RG, Monteiro S. Associations Between Family Member BMI and Obesity Status of Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2017;38(9):690-6.
210. Granich J, Lin A, Hunt A, Wray J, Dass A, Whitehouse AJ. Obesity and associated factors in youth with an autism spectrum disorder. *Autism : the international journal of research and practice*. 2016;20(8):916-26.
211. Curtin C, Must A, Phillips S, Bandini L. The healthy weight research network: a research agenda to promote healthy weight among youth with autism spectrum disorder and other developmental disabilities. *Pediatric obesity*. 2017;12(1).
212. Ford ES, Li C, Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US. *J Diabetes*. 2010;2(3):180-93.
213. Shedlock K, Susi A, Gorman GH, Hisle-Gorman E, Erdie-Lalena CR, Nylund CM. Autism Spectrum Disorders and Metabolic Complications of Obesity. *J Pediatr*. 2016;178:183-7 e1.
214. Chen MH, Lan WH, Hsu JW, Huang KL, Su TP, Li CT, et al. Risk of Developing Type 2 Diabetes in Adolescents and Young Adults With Autism Spectrum Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *Diabetes Care*. 2016;39(5):788-93.
215. Chen MH. Response to Comment on Chen et al. Risk of Developing Type 2 Diabetes in Adolescents and Young Adults With Autism Spectrum Disorder: A Nationwide Longitudinal Study. *Diabetes Care* 2016;39:788-793. *Diabetes Care*. 2017;40(5):e60.
216. Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, Baker AS, Ozonoff S, Hansen RL, et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*. 2012;129(5):e1121-8.
217. Tyler CV, Schramm SC, Karafa M, Tang AS, Jain AK. Chronic disease risks in young adults with autism spectrum disorder: forewarned is forearmed. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2011;116(5):371-80.
218. Croen LA, Zerbo O, Qian Y, Massolo ML, Rich S, Sidney S, et al. The health status of adults on the autism spectrum. *Autism : the international journal of research and practice*. 2015;19(7):814-23.
219. Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):223.

220. Alliance canadienne des troubles du spectre autistique. L'autisme au Canada – Enquête sur l'évaluation des besoins nationaux pour les familles, les personnes atteintes du trouble du spectre autistique et les professionnels. 2014. p. 1-137.
221. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage des médicaments chez les enfants et les adolescents ayant reçu un diagnostic de troubles du spectre de l'autisme couverts par le régime public d'assurance médicaments. In: Turgeon M, Tremblay É, Déry N, Guay H, editors. INESSS ed: Gouvernement du Québec; 2013. p. 1-58.
222. Turgeon M, Tremblay E, Déry N, Guay H. L'usage des médicaments chez les enfants et les adolescents ayant reçu un diagnostic de troubles du spectre de l'autisme couverts par le régime public d'assurance médicaments du Québec. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2014;62(2):119-26.
223. Williamson E, Sathe NA, Andrews JC, Krishnaswami S, McPheeters ML, Fonnesebeck C, et al. Medical Therapies for Children With Autism Spectrum Disorder-An Update. Rockville MD 2017 May.
224. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. L'efficacité des interventions de réadaptation et des traitements pharmacologiques pour les enfants de 2 à 12 ans ayant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) : édition révisée. In: Avis rédigé par Céline Mercier avec la collaboration de Pierre Dagenais HG, Maxime Montembeault et Mélanie Turgeon., editor. INESSS ed: INESSS; 2013. p. 1-67.
225. Howes OD, Rogdaki M, Findon JL, Wichers RH, Charman T, King BH, et al. Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2018;32(1):3-29.
226. Coury D, Jones NE, Klatka K, Winklosky B, Perrin JM. Healthcare for children with autism: the Autism Treatment Network. *Current opinion in pediatrics*. 2009;21(6):828-32.
227. Madden JM, Lakoma MD, Lynch FL, Rusinak D, Owen-Smith AA, Coleman KJ, et al. Psychotropic Medication Use among Insured Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2017;47(1):144-54.
228. Houghton R, Ong RC, Bolognani F. Psychiatric comorbidities and use of psychotropic medications in people with autism spectrum disorder in the United States. *Autism Res*. 2017;10(12):2037-47.
229. Kendall T, Megnin-Viggars O, Gould N, Taylor C, Burt LR, Baird G. Management of autism in children and young people: summary of NICE and SCIE guidance. *Bmj*. 2013;347:f4865.
230. Volkmar F, Siegel M, Woodbury-Smith M, King B, McCracken J, State M. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2014;53(2):237-57.
231. Moyal WN, Lord C, Walkup JT. Quality of life in children and adolescents with autism spectrum disorders: what is known about the effects of pharmacotherapy? *Paediatr Drugs*. 2014;16(2):123-8.
232. Esbensen AJ, Greenberg JS, Seltzer MM, Aman MG. A longitudinal investigation of psychotropic and non-psychotropic medication use among adolescents and adults with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2009;39(9):1339-49.
233. Kaguelidou F, Acquaviva E. Safety of psychotropic drugs in children and adolescents. *Pharmacovigilance in Psychiatry*: Springer; 2016. p. 257-83.
234. Boyd K, Woodbury-Smith M, Szatmari P. Managing anxiety and depressive symptoms in adults with autism-spectrum disorders. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 2011;36(4):E35-6.
235. Ji N, Findling RL. An update on pharmacotherapy for autism spectrum disorder in children and adolescents. *Curr Opin Psychiatry*. 2015;28(2):91-101.

236. Jureidini J, Tonkin A, Jureidini E. Combination pharmacotherapy for psychiatric disorders in children and adolescents: prevalence, efficacy, risks and research needs. *Paediatr Drugs*. 2013;15(5):377-91.
237. Canitano R. Mood Stabilizers in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders. *Clin Neuropharmacol*. 2015;38(5):177-82.
238. Schubart JR, Camacho F, Leslie D. Psychotropic medication trends among children and adolescents with autism spectrum disorder in the Medicaid program. *Autism : the international journal of research and practice*. 2014;18(6):631-7.
239. Hsia Y, Wong AY, Murphy DG, Simonoff E, Buitelaar JK, Wong IC. Psychopharmacological prescriptions for people with autism spectrum disorder (ASD): a multinational study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(6):999-1009.
240. Nickels K, Katusic SK, Colligan RC, Weaver AL, Voigt RG, Barbaresi WJ. Stimulant medication treatment of target behaviors in children with autism: a population-based study. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2008;29(2):75-81.
241. Frye RE, Rossignol D, Casanova MF, Brown GL, Martin V, Edelson S, et al. A review of traditional and novel treatments for seizures in autism spectrum disorder: findings from a systematic review and expert panel. *Front Public Health*. 2013;1:31.
242. American hospital formulary system® Clinical Drug Information. AHFS Pharmacologic-Therapeutic Classification Bethesda, MD United States [cited 2017 Juillet]. Available from: <http://www.ahfsdruginformation.com/ahfs-pharmacologic-therapeutic-classification/#1455219636182-f73d476b-352d>.
243. Park SY, Cervesi C, Galling B, Molteni S, Walyzada F, Ameis SH, et al. Antipsychotic Use Trends in Youth With Autism Spectrum Disorder and/or Intellectual Disability: A Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2016;55(6):456-68 e4.
244. Hirsch LE, Pringsheim T. Aripiprazole for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2016(6):CD009043.
245. Lamberti M, Siracusano R, Italiano D, Alosi N, Cucinotta F, Di Rosa G, et al. Head-to-Head Comparison of Aripiprazole and Risperidone in the Treatment of ADHD Symptoms in Children with Autistic Spectrum Disorder and ADHD: A Pilot, Open-Label, Randomized Controlled Study. *Paediatr Drugs*. 2016;18(4):319-29.
246. Fung LK, Mahajan R, Nozzolillo A, Bernal P, Krasner A, Jo B, et al. Pharmacologic Treatment of Severe Irritability and Problem Behaviors in Autism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137 Suppl 2:S124-35.
247. Ameis SH, Corbett-Dick P, Cole L, Correll CU. Decision making and antipsychotic medication treatment for youth with autism spectrum disorders: applying guidelines in the real world. *The Journal of clinical psychiatry*. 2013;74(10):1022-4.
248. Stigler KA, McDougle CJ. Pharmacotherapy of irritability in pervasive developmental disorders. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2008;17(4):739-52, vii-viii.
249. Kaplan G, McCracken JT. Psychopharmacology of autism spectrum disorders. *Pediatric clinics of North America*. 2012;59(1):175-87, xii.
250. Dove D, Warren Z, McPheeters ML, Taylor JL, Sathe NA, Veenstra-VanderWeele J. Medications for adolescents and young adults with autism spectrum disorders: a systematic review. *Pediatrics*. 2012;130(4):717-26.
251. Politte LC, Howe Y, Nowinski L, Palumbo M, McDougle CJ. Evidence-based treatments for autism spectrum disorder. *Current Treatment Options in Psychiatry*. 2015;2(1):38-56.

252. Williams K, Brignell A, Randall M, Silove N, Hazell P. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2013(8):CD004677.
253. King BH, Hollander E, Sikich L, McCracken JT, Scahill L, Bregman JD, et al. Lack of efficacy of citalopram in children with autism spectrum disorders and high levels of repetitive behavior: citalopram ineffective in children with autism. *Arch Gen Psychiatry*. 2009;66(6):583-90.
254. Vasa RA, Mazurek MO, Mahajan R, Bennett AE, Bernal MP, Nozzolillo AA, et al. Assessment and Treatment of Anxiety in Youth With Autism Spectrum Disorders. *Pediatrics*. 2016;137 Suppl 2:S115-23.
255. Barbui C, Esposito E, Cipriani A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of suicide: a systematic review of observational studies. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2009;180(3):291-7.
256. Coupland C, Hill T, Morriss R, Arthur A, Moore M, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of suicide and attempted suicide or self harm in people aged 20 to 64: cohort study using a primary care database. *Bmj*. 2015;350:h517.
257. Hurwitz R, Blackmore R, Hazell P, Williams K, Woolfenden S. Tricyclic antidepressants for autism spectrum disorders (ASD) in children and adolescents. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2012;3:CD008372.
258. Bhatti I, Thome A, Smith PO, Cook-Wiens G, Yeh HW, Gaffney GR, et al. A retrospective study of amitriptyline in youth with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2013;43(5):1017-27.
259. Bruining H, Passtoors L, Goriounova N, Jansen F, Hakvoort B, de Jonge M, et al. Paradoxical Benzodiazepine Response: A Rationale for Bumetanide in Neurodevelopmental Disorders? *Pediatrics*. 2015;136(2):e539-43.
260. Murray MJ. Attention-deficit/Hyperactivity Disorder in the context of Autism spectrum disorders. *Current psychiatry reports*. 2010;12(5):382-8.
261. Santosh PJ, Singh J. Drug treatment of autism spectrum disorder and its comorbidities in children and adolescents. *BJPsych Advances*. 2016;22(3):151-61.
262. Reichow B, Volkmar FR, Bloch MH. Systematic review and meta-analysis of pharmacological treatment of the symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with pervasive developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2013;43(10):2435-41.
263. Mahajan R, Bernal MP, Panzer R, Whitaker A, Roberts W, Handen B, et al. Clinical practice pathways for evaluation and medication choice for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2012;130 Suppl 2:S125-38.
264. McCracken JT, Badashova KK, Posey DJ, Aman MG, Scahill L, Tierney E, et al. Positive effects of methylphenidate on hyperactivity are moderated by monoaminergic gene variants in children with autism spectrum disorders. *Pharmacogenomics J*. 2014;14(3):295-302.
265. Kilincaslan A, Mutluer TD, Pasabeyoglu B, Tutkunkardas MD, Mukaddes NM. Effects of Atomoxetine in Individuals with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Low-Functioning Autism Spectrum Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2016.
266. Handen BL, Aman MG, Arnold LE, Hyman SL, Tumuluru RV, Lecavalier L, et al. Atomoxetine, Parent Training, and Their Combination in Children With Autism Spectrum Disorder and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2015;54(11):905-15.
267. Smith T, Aman MG, Arnold LE, Silverman LB, Lecavalier L, Hollway J, et al. Atomoxetine and Parent Training for Children With Autism and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A 24-Week

Extension Study. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2016;55(10):868-76 e2.

268. Harfterkamp M, Buitelaar JK, Minderaa RB, van de Loo-Neus G, van der Gaag RJ, Hoekstra PJ. Long-term treatment with atomoxetine for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children and adolescents with autism spectrum disorder: an open-label extension study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2013;23(3):194-9.

269. Arnold LE, Aman MG, Cook AM, Witwer AN, Hall KL, Thompson S, et al. Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: placebo-controlled crossover pilot trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2006;45(10):1196-205.

270. Hirota T, Veenstra-Vanderweele J, Hollander E, Kishi T. Antiepileptic medications in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Journal of autism and developmental disorders*. 2014;44(4):948-57.

271. Fabrazzo M, Tortorella A. Safety and Tolerability of Mood Stabilisers. *Pharmacovigilance in Psychiatry*: Springer; 2016. p. 209-32.

272. Hollander E, Chaplin W, Soorya L, Wasserman S, Novotny S, Rusoff J, et al. Divalproex sodium vs placebo for the treatment of irritability in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(4):990-8.

273. Rezaei V, Mohammadi MR, Ghanizadeh A, Sahraian A, Tabrizi M, Rezazadeh SA, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of risperidone plus topiramate in children with autistic disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2010;34(7):1269-72.

274. Belsito KM, Law PA, Kirk KS, Landa RJ, Zimmerman AW. Lamotrigine therapy for autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of autism and developmental disorders*. 2001;31(2):175-81.

275. Virk S, Schwartz TL, Jindal S, Nihalani N, Jones N. Psychiatric medication induced obesity: an aetiologic review. *Obes Rev*. 2004;5(3):167-70.

276. Serretti A, Fabbri C. The Role of Pharmacogenetics in Pharmacovigilance of Psychotropic Drugs. In: Spina E, Trifirò G, editors. *Pharmacovigilance in Psychiatry*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 121-46.

277. de Kloet AD, Woods SC. Molecular neuroendocrine targets for obesity therapy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2010;17(5):441-5.

278. Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry*. 2015;14(2):119-36.

279. Small L, Aplasca A. Child Obesity and Mental Health: A Complex Interaction. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2016;25(2):269-82.

280. Pillay J, Boylan K, Carrey N, Newton A, Vandermeer B, Nuspl M, et al. First- and Second-Generation Antipsychotics in Children and Young Adults: Systematic Review Update. *Rockville MD* 2017 Mar.

281. Galling B, Correll CU. Do antipsychotics increase diabetes risk in children and adolescents? *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(2):219-41.

282. De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry*. 2011;26(3):144-58.

283. Bobo WV, Cooper WO, Stein CM, Olfson M, Graham D, Daugherty J, et al. Antipsychotics and the risk of type 2 diabetes mellitus in children and youth. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(10):1067-75.

284. Rubin DM, Kreider AR, Matone M, Huang YS, Feudtner C, Ross ME, et al. Risk for incident diabetes mellitus following initiation of second-generation antipsychotics among Medicaid-enrolled youths. *JAMA Pediatr.* 2015;169(4):e150285.
285. Aman M, Rettiganti M, Nagaraja HN, Hollway JA, McCracken J, McDougle CJ, et al. Tolerability, Safety, and Benefits of Risperidone in Children and Adolescents with Autism: 21-Month Follow-up After 8-Week Placebo-Controlled Trial. *Journal of child and adolescent psychopharmacology.* 2015;25(6):482-93.
286. Cohen D, Raffin M, Canitano R, Bodeau N, Bonnot O, Périssé D, et al. Risperidone or aripiprazole in children and adolescents with autism and/or intellectual disability: A Bayesian meta-analysis of efficacy and secondary effects. *Research in autism spectrum disorders.* 2013;7(1):167-75.
287. Kent JM, Hough D, Singh J, Karcher K, Pandina G. An open-label extension study of the safety and efficacy of risperidone in children and adolescents with autistic disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology.* 2013;23(10):676-86.
288. Marcus RN, Owen R, Manos G, Mankoski R, Kamen L, McQuade RD, et al. Safety and tolerability of aripiprazole for irritability in pediatric patients with autistic disorder: a 52-week, open-label, multicenter study. *The Journal of clinical psychiatry.* 2011;72(9):1270-6.
289. Scahill L, Bearss K, Lecavalier L, Smith T, Swiezy N, Aman MG, et al. Effect of Parent Training on Adaptive Behavior in Children With Autism Spectrum Disorder and Disruptive Behavior: Results of a Randomized Trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 2016;55(7):602-9 e3.
290. Yoon Y, Wink LK, Pedapati EV, Horn PS, Erickson CA. Weight Gain Effects of Second-Generation Antipsychotic Treatment in Autism Spectrum Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology.* 2016;26(9):822-7.
291. Wink LK, Early M, Schaefer T, Pottenger A, Horn P, McDougle CJ, et al. Body mass index change in autism spectrum disorders: comparison of treatment with risperidone and aripiprazole. *Journal of child and adolescent psychopharmacology.* 2014;24(2):78-82.
292. Gencer O, Emiroglu FN, Miral S, Baykara B, Baykara A, Dirik E. Comparison of long-term efficacy and safety of risperidone and haloperidol in children and adolescents with autistic disorder. An open label maintenance study. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2008;17(4):217-25.
293. Anagnostou E. Clinical trials in autism spectrum disorder: evidence, challenges and future directions. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(2):119-25.
294. Jerrell JM. Neuroendocrine-related adverse events associated with antidepressant treatment in children and adolescents. *CNS Neurosci Ther.* 2010;16(2):83-90.
295. Burcu M, Zito JM, Safer DJ, Magder LS, dosReis S, Shaya FT, et al. Association of Antidepressant Medications With Incident Type 2 Diabetes Among Medicaid-Insured Youths. *JAMA Pediatr.* 2017;171(12):1200-7.
296. Hollander E, Soorya L, Chaplin W, Anagnostou E, Taylor BP, Ferretti CJ, et al. A double-blind placebo-controlled trial of fluoxetine for repetitive behaviors and global severity in adult autism spectrum disorders. *Am J Psychiatry.* 2012;169(3):292-9.
297. Hollander E, Phillips A, Chaplin W, Zagursky K, Novotny S, Wasserman S, et al. A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology.* 2005;30(3):582-9.
298. Posey DJ, Guenin KD, Kohn AE, Swiezy NB, McDougle CJ. A naturalistic open-label study of mirtazapine in autistic and other pervasive developmental disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology.* 2001;11(3):267-77.

299. Geller B, Luby JL, Joshi P, Wagner KD, Emslie G, Walkup JT, et al. A randomized controlled trial of risperidone, lithium, or divalproex sodium for initial treatment of bipolar I disorder, manic or mixed phase, in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(5):515-28.
300. Burcu M, Zito J, Safer D. Risk of incident type 2 diabetes following anticonvulsant-mood stabilizer treatment initiation in publically insured US youths. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26((Suppl 2)):27.
301. Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, Cain SE, Zarccone JR, Reese RM, et al. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2005;15(4):682-92.
302. Clavenna A, Bonati M. Pediatric pharmacoepidemiology - safety and effectiveness of medicines for ADHD. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(12):1335-45.
303. Faraone SV, Biederman J, Morley CP, Spencer TJ. Effect of stimulants on height and weight: a review of the literature. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2008;47(9):994-1009.
304. Ghanizadeh A. Atomoxetine for treating ADHD symptoms in autism: a systematic review. *J Atten Disord*. 2013;17(8):635-40.
305. Posey DJ, Wiegand RE, Wilkerson J, Maynard M, Stigler KA, McDougale CJ. Open-label atomoxetine for attention-deficit/ hyperactivity disorder symptoms associated with high-functioning pervasive developmental disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2006;16(5):599-610.
306. Cortese S, Moreira-Maia CR, St Fleur D, Morcillo-Penalver C, Rohde LA, Faraone SV. Association Between ADHD and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2016;173(1):34-43.
307. Levy SE, Hyman SL. Complementary and alternative medicine treatments for children with autism spectrum disorders. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2015;24(1):117-43.
308. Hofer J, Hoffmann F, Bachmann C. Use of complementary and alternative medicine in children and adolescents with autism spectrum disorder: A systematic review. *Autism : the international journal of research and practice*. 2016.
309. Hanson E, Kalish LA, Bunce E, Curtis C, McDaniel S, Ware J, et al. Use of complementary and alternative medicine among children diagnosed with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2007;37(4):628-36.
310. Akins RS, Krakowiak P, Angkustsiri K, Hertz-Picciotto I, Hansen RL. Utilization patterns of conventional and complementary/alternative treatments in children with autism spectrum disorders and developmental disabilities in a population-based study. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2014;35(1):1-10.
311. Baxter AJ, Krenzelok EP. Pediatric fatality secondary to EDTA chelation. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008;46(10):1083-4.
312. Autism Canada. Autism Canada supports the Autism Research Institute's statement below on Miracle Mineral Solution (MMS, a.k.a. CD): Autism Canada; 2015 [updated May 12, 2015; cited 2017 mai]. Available from: <http://autismcanada.org/living-with-autism/treatments/biomedical/?lang=fr>.
313. Santé Canada. Rappels et avis de sécurité; L'ingestion de solutions de chlorite de sodium par voie orale n'est pas autorisée chez les humains: Gouvernement du Canada; 2012 [updated 15 février 2012; cited 2017 mai]. Available from: <http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/13637a-fra.php>.

314. Rossignol DA. Novel and emerging treatments for autism spectrum disorders: a systematic review. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 2009;21(4):213-36.
315. Wong VC. Use of complementary and alternative medicine (CAM) in autism spectrum disorder (ASD): comparison of Chinese and western culture (Part A). *Journal of autism and developmental disorders*. 2009;39(3):454-63.
316. Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Developmental medicine and child neurology*. 2011;53(9):783-92.
317. Cortesi F, Giannotti F, Sebastiani T, Panunzi S, Valente D. Controlled-release melatonin, singly and combined with cognitive behavioural therapy, for persistent insomnia in children with autism spectrum disorders: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of sleep research*. 2012;21(6):700-9.
318. Malow BA, Byars K, Johnson K, Weiss S, Bernal P, Goldman SE, et al. A practice pathway for the identification, evaluation, and management of insomnia in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2012;130 Suppl 2:S106-24.
319. Grosso G, Galvano F, Marventano S, Malaguarnera M, Bucolo C, Drago F, et al. Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:313570.
320. James S, Montgomery P, Williams K. Omega-3 fatty acids supplementation for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011(11):CD007992.
321. le Roux C. Use of omega-3 for improving behavioural outcomes in autism spectrum disorder in children: A review of the literature. *Australian Journal of Herbal Medicine*. 2015;27(3):105.
322. Rabot S. Axe intestin-cerveau: comment le microbiote intestinal influence la réponse au stress. *Séance libre*. 2015.
323. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell*. 2013;155(7):1451-63.
324. Buffington SA, Di Prisco GV, Auchtung TA, Ajami NJ, Petrosino JF, Costa-Mattioli M. Microbial Reconstitution Reverses Maternal Diet-Induced Social and Synaptic Deficits in Offspring. *Cell*. 2016;165(7):1762-75.
325. Vuong HE, Hsiao EY. Emerging Roles for the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorder. *Biol Psychiatry*. 2016.
326. Li Q, Zhou JM. The microbiota-gut-brain axis and its potential therapeutic role in autism spectrum disorder. *Neuroscience*. 2016;324:131-9.
327. van De Sande MM, van Buul VJ, Brouns FJ. Autism and nutrition: the role of the gut-brain axis. *Nutr Res Rev*. 2014;27(2):199-214.
328. Vissoker RE, Latzer Y, Gal E. Eating and feeding problems and gastrointestinal dysfunction in Autism Spectrum Disorders. *Research in autism spectrum disorders*. 2015;12:10-21.
329. Golnik AE, Ireland M. Complementary alternative medicine for children with autism: a physician survey. *Journal of autism and developmental disorders*. 2009;39(7):996-1005.
330. Adams JB, Audhya T, McDonough-Means S, Rubin RA, Quig D, Geis E, et al. Effect of a vitamin/mineral supplement on children and adults with autism. *BMC pediatrics*. 2011;11:111.
331. Frye RE, Rossignol DA. Identification and Treatment of Pathophysiological Comorbidities of Autism Spectrum Disorder to Achieve Optimal Outcomes. *Clin Med Insights Pediatr*. 2016;10:43-56.
332. van den Pol AN. Neuropeptide transmission in brain circuits. *Neuron*. 2012;76(1):98-115.

333. Green JJ, Hollander E. Autism and oxytocin: new developments in translational approaches to therapeutics. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2010;7(3):250-7.
334. Quattrocki E, Friston K. Autism, oxytocin and interoception. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47:410-30.
335. Preti A, Melis M, Siddi S, Vellante M, Doneddu G, Fadda R. Oxytocin and autism: a systematic review of randomized controlled trials. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2014;24(2):54-68.
336. Ooi YP, Weng SJ, Kossowsky J, Gerger H, Sung M. Oxytocin and Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacopsychiatry*. 2016.
337. Rossignol DA, Frye RE. The use of medications approved for Alzheimer's disease in autism spectrum disorder: a systematic review. *Frontiers in pediatrics*. 2014;2:87.
338. Aman MG, Findling RL, Hardan AY, Hendren RL, Melmed RD, Kehinde-Nelson O, et al. Safety and Efficacy of Memantine in Children with Autism: Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2017;27(5):403-12.
339. Lounds Taylor J, Dove D, Veenstra-VanderWeele J, Sathe NA, McPheeters ML, Jerome RN, et al. Interventions for adolescents and young adults with autism spectrum disorders. *Interventions for Adolescents and Young Adults With Autism Spectrum Disorders*. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Rockville (MD)2012.
340. Travers JC, Ayers K, Simpson RL, Crutchfield S. Fad, pseudoscientific, and controversial interventions. *Early Intervention for Young Children with Autism Spectrum Disorder*: Springer; 2016. p. 257-93.
341. Silva LM, Schalock M, Ayres R, Bunse C, Budden S. Qigong massage treatment for sensory and self-regulation problems in young children with autism: a randomized controlled trial. *Am J Occup Ther*. 2009;63(4):423-32.
342. Silva LM, Schalock M, Gabrielsen KR, Gretchen H. One-and two-year outcomes of treating preschool children with autism with a qigong massage protocol: an observational follow-along study. *Alternative & Integrative Medicine*. 2016;2016.
343. Cheuk DK, Wong V, Chen WX. Acupuncture for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2011(9):CD007849.
344. Williams K, Wray JA, Wheeler DM. Intravenous secretin for autism spectrum disorders (ASD). *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2012;4:CD003495.
345. Anagnostou E, Hansen R. Medical treatment overview: traditional and novel psychopharmacological and complementary and alternative medications. *Current opinion in pediatrics*. 2011;23(6):621-7.
346. Levy SE, Hyman SL. Complementary and alternative medicine treatments for children with autism spectrum disorders. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*. 2008;17(4):803-20, ix.
347. Goldfarb C, Genore L, Hunt C, Flanagan J, Handley-Derry M, Jethwa A, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of children and youth with Autism Spectrum Disorders: An evidence-based systematic review. *Research in autism spectrum disorders*. 2016;29:1-7.
348. Maglione MA, Gans D, Das L, Timbie J, Kasari C. Nonmedical Interventions for Children With ASD: Recommended Guidelines and Further Research Needs. *Pediatrics*. 2012;130(Supplement 2):S169-S78.
349. Weitlauf AS, McPheeters ML, Peters B, Sathe N, Travis R, Aiello R, et al. Therapies for children with autism spectrum disorder. *Comparative Effectiveness Review*. 2014;137.

350. Lang R, Hancock TB, Singh NN. Overview of Early Intensive Behavioral Intervention for Children with Autism. *Early Intervention for Young Children with Autism Spectrum Disorder*: Springer; 2016. p. 1-14.
351. Pickles A, Le Couteur A, Leadbitter K, Salomone E, Cole-Fletcher R, Tobin H, et al. Parent-mediated social communication therapy for young children with autism (PACT): long-term follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016.
352. Chamak B. Interventions en autisme: évaluations et questionnement. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. 2015;63(5):297-301.
353. Myers SM, Johnson CP. Management of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2007;120(5):1162-82.
354. Almirall D, DiStefano C, Chang YC, Shire S, Kaiser A, Lu X, et al. Longitudinal Effects of Adaptive Interventions With a Speech-Generating Device in Minimally Verbal Children With ASD. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2016;45(4):442-56.
355. Drager KD, Holyfield C. Scoping review of interventions for children who require augmentative and alternative communication is limited by focus on randomized controlled trials. *Evidence-Based Communication Assessment and Intervention*. 2016;10(2):59-65.
356. Wong C, Odom SL, Hume KA, Cox AW, Fettig A, Kucharczyk S, et al. Evidence-Based Practices for Children, Youth, and Young Adults with Autism Spectrum Disorder: A Comprehensive Review. *Journal of autism and developmental disorders*. 2015;45(7):1951-66.
357. Amendah D, Grosse S, Peacock G, Mandell D. The economic costs of autism: A review. *Autism spectrum disorders*: Oxford University Press; 2011. p. 1347-60.
358. Buescher AV, Cidav Z, Knapp M, Mandell DS. Costs of autism spectrum disorders in the United Kingdom and the United States. *JAMA Pediatr*. 2014;168(8):721-8.
359. Velott DL, Agbese E, Mandell D, Stein BD, Dick AW, Yu H, et al. Medicaid 1915(c) Home- and Community-Based Services waivers for children with autism spectrum disorder. *Autism : the international journal of research and practice*. 2016;20(4):473-82.
360. Bowen SE. Autism spectrum disorders (ASD): State of the states of services and supports for people with ASD. L&M Policy Research. Washington DC2014.
361. Kelly AM. Caring for patients with ASD and their caregivers: federal and state autism-specific insurance reform. *AMA journal of ethics*. 2015;17(4):328.
362. NCSL. Insurance Coverage for Autism Washington, DC2015 [updated 12/28/2015; cited 2016 décembre]. Available from: <http://www.ncsl.org/research/health/autism-and-insurance-coverage-state-laws.aspx>.
363. Johnson RA, Danis M, Hafner-Eaton C. US state variation in autism insurance mandates: balancing access and fairness. *Autism : the international journal of research and practice*. 2014;18(7):803-14.
364. Chatterji P, Decker SL, Markowitz S. The effects of mandated health insurance benefits for autism on out-of-pocket costs and access to treatment. *J Policy Anal Manage*. 2015;34(2):328-53.
365. Croen LA, Najjar DV, Ray GT, Lotspeich L, Bernal P. A comparison of health care utilization and costs of children with and without autism spectrum disorders in a large group-model health plan. *Pediatrics*. 2006;118(4):e1203-11.
366. Cummings JR, Lynch FL, Rust KC, Coleman KJ, Madden JM, Owen-Smith AA, et al. Health Services Utilization Among Children With and Without Autism Spectrum Disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2016;46(3):910-20.
367. Mandell DS. Psychiatric hospitalization among children with autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*. 2008;38(6):1059-65.

368. Nayfack AM, Huffman LC, Feldman HM, Chan J, Saynina O, Wise PH. Hospitalizations of children with autism increased from 1999 to 2009. *Journal of autism and developmental disorders*. 2014;44(5):1087-94.
369. Mandell DS, Xie M, Morales KH, Lawer L, McCarthy M, Marcus SC. The interplay of outpatient services and psychiatric hospitalization among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2012;166(1):68-73.
370. Zuckerman KE, Lindly OJ, Bethell CD, Kuhlthau K. Family impacts among children with autism spectrum disorder: the role of health care quality. *Acad Pediatr*. 2014;14(4):398-407.
371. Cidav Z, Marcus SC, Mandell DS. Home- and community-based waivers for children with autism: effects on service use and costs. *Intellect Dev Disabil*. 2014;52(4):239-48.
372. Leslie DL, Iskandarani K, Dick AW, Mandell DS, Yu H, Velott D, et al. The Effects of Medicaid Home and Community-based Services Waivers on Unmet Needs Among Children With Autism Spectrum Disorder. *Med Care*. 2016.
373. Lokhandwala T, Khanna R, West-Strum D. Hospitalization burden among individuals with autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2012;42(1):95-104.
374. Kalb LG, Stuart EA, Freedman B, Zablotsky B, Vasa R. Psychiatric-related emergency department visits among children with an autism spectrum disorder. *Pediatr Emerg Care*. 2012;28(12):1269-76.
375. Kalb LG, Vasa RA, Ballard ED, Woods S, Goldstein M, Wilcox HC. Epidemiology of Injury-Related Emergency Department Visits in the US Among Youth with Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2016;46(8):2756-63.
376. Iannuzzi DA, Cheng ER, Broder-Fingert S, Bauman ML. Brief report: Emergency department utilization by individuals with autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2015;45(4):1096-102.
377. House SA, Goodman DC, Weinstein SJ, Chang CH, Wasserman JR, Morden NE. Prescription Use among Children with Autism Spectrum Disorders in Northern New England: Intensity and Small Area Variation. *J Pediatr*. 2016;169:277-83 e2.
378. Murray ML, Hsia Y, Glaser K, Simonoff E, Murphy DG, Asherson PJ, et al. Pharmacological treatments prescribed to people with autism spectrum disorder (ASD) in primary health care. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(6):1011-21.
379. Cidav Z, Lawer L, Marcus SC, Mandell DS. Age-related variation in health service use and associated expenditures among children with autism. *Journal of autism and developmental disorders*. 2013;43(4):924-31.
380. Vohra R, Madhavan S, Sambamoorthi U, StPeter C, Poe S, Dwibedi N, et al. Prescription Drug Use and Polypharmacy Among Medicaid-Enrolled Adults with Autism: A Retrospective Cross-Sectional Analysis. *Drugs Real World Outcomes*. 2016;3(4):409-25.
381. Vohra R, Madhavan S, Sambamoorthi U. Comorbidity prevalence, healthcare utilization, and expenditures of Medicaid enrolled adults with autism spectrum disorders. *Autism : the international journal of research and practice*. 2016;1362361316665222.
382. Vohra R, Madhavan S, Sambamoorthi U. Emergency Department Use Among Adults with Autism Spectrum Disorders (ASD). *Journal of autism and developmental disorders*. 2016;46(4):1441-54.
383. Lunskey Y, Paquette-Smith M, Weiss JA, Lee J. Predictors of emergency service use in adolescents and adults with autism spectrum disorder living with family. *Emerg Med J*. 2015;32(10):787-92.

384. Weiss JA, Isaacs B, Diepstra H, Wilton AS, Brown HK, McGarry C, et al. Health Concerns and Health Service Utilization in a Population Cohort of Young Adults with Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2018;48(1):36-44.
385. Knapp M, Buescher A. Economic aspects of autism. In: Sons JW, editor. *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders*, Fourth Edition 2014.
386. Peacock G, Amendah D, Ouyang L, Grosse SD. Autism spectrum disorders and health care expenditures: the effects of co-occurring conditions. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2012;33(1):2-8.
387. Shimabukuro TT, Grosse SD, Rice C. Medical expenditures for children with an autism spectrum disorder in a privately insured population. *Journal of autism and developmental disorders*. 2008;38(3):546-52.
388. Liptak GS, Stuart T, Auinger P. Health care utilization and expenditures for children with autism: data from U.S. national samples. *Journal of autism and developmental disorders*. 2006;36(7):871-9.
389. Leigh JP, Du J. Brief Report: Forecasting the Economic Burden of Autism in 2015 and 2025 in the United States. *Journal of autism and developmental disorders*. 2015;45(12):4135-9.
390. Mandell DS, Cao J, Ittenbach R, Pinto-Martin J. Medicaid expenditures for children with autistic spectrum disorders: 1994 to 1999. *Journal of autism and developmental disorders*. 2006;36(4):475-85.
391. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Bilan des orientations ministérielles en déficience intellectuelle et actions structurantes pour le programme-services en déficience intellectuelle et en trouble du spectre de l'autisme. Direction de l'organisation des services en déficience et en réadaptation physique. Québec: La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux; 2016.
392. Canada Gd. Réponse du gouvernement du Canada au rapport du Comité sénatorial permanent des affaires sociales des sciences et de la technologie, intitulé Payer maintenant ou payer plus tard - les familles d'enfants autistes en crise 2007 [updated 24 juin 2013; cited 2017]. Santé Canada]. Available from: http://www.hc-sc.gc.ca/hc-ps/dc-ma/auti-crisis_crise-fra.php#strat.
393. Stuart EA, McGinty EE, Kalb L, Huskamp HA, Busch SH, Gibson TB, et al. Increased Service Use Among Children With Autism Spectrum Disorder Associated With Mental Health Parity Law. *Health Aff (Millwood)*. 2017;36(2):337-45.
394. Leslie DL, Martin A. Health care expenditures associated with autism spectrum disorders. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2007;161(4):350-5.
395. Thomas KC, Williams CS, deJong N, Morrissey JP. Examination of Parent Insurance Ratings, Child Expenditures, and Financial Burden Among Children With Autism: A Mismatch Suggests New Hypotheses to Test. *Pediatrics*. 2016;137 Suppl 2:S186-95.
396. Lavelle TA, Weinstein MC, Newhouse JP, Munir K, Kuhlthau KA, Prosser LA. Economic burden of childhood autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2014;133(3):e520-9.
397. CDC CfDCP. Autism Spectrum Disorder, Data & Statistics, Economic Costs Atlanta, GA: Division of Birth Defects, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention; 2018 [updated 27 April 2018; cited 2018 April]. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/autism/data.html>.
398. Wang L, Mandell DS, Lawer L, Cidav Z, Leslie DL. Healthcare service use and costs for autism spectrum disorder: a comparison between medicaid and private insurance. *Journal of autism and developmental disorders*. 2013;43(5):1057-64.
399. Thomas KC, Parish SL, Rose RA, Kilany M. Access to care for children with autism in the context of state Medicaid reimbursement. *Matern Child Health J*. 2012;16(8):1636-44.

400. Parish SL, Thomas KC, Williams CS, Crossman MK. Autism and families' financial burden: the association with health insurance coverage. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2015;120(2):166-75.
401. Zhang W, Baranek G. The Impact of Insurance Coverage Types on Access to and Utilization of Health Services for U.S. Children With Autism. *Psychiatr Serv*. 2016;67(8):908-11.
402. Horlin C, Falkmer M, Parsons R, Albrecht MA, Falkmer T. The cost of autism spectrum disorders. *PloS one*. 2014;9(9):e106552.
403. Dudley C, Emery J. The value of caregiver time: Costs of support and care for individuals living with autism spectrum disorder. 2014.
404. Jarbrink K, Knapp M. The economic impact of autism in Britain. *Autism : the international journal of research and practice*. 2001;5(1):7-22.
405. Emerson ND, Morrell HE, Neece C. Predictors of Age of Diagnosis for Children with Autism Spectrum Disorder: The Role of a Consistent Source of Medical Care, Race, and Condition Severity. *Journal of autism and developmental disorders*. 2016;46(1):127-38.
406. DePape AM, Lindsay S. Parents' experiences of caring for a child with autism spectrum disorder. *Qual Health Res*. 2015;25(4):569-83.
407. Tilford JM, Payakachat N. Progress in measuring family spillover effects for economic evaluations. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15(2):195-8.
408. Cappe E, Wolff M, Bobet R, Adrien JL. Quality of life: a key variable to consider in the evaluation of adjustment in parents of children with autism spectrum disorders and in the development of relevant support and assistance programmes. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2011;20(8):1279-94.
409. Bonis S. Stress and Parents of Children with Autism: A Review of Literature. *Issues Ment Health Nurs*. 2016;37(3):153-63.
410. Batool SS, Khurshid S. Factors Associated with Stress Among Parents of Children with Autism. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015;25(10):752-6.
411. Cidav Z, Marcus SC, Mandell DS. Implications of childhood autism for parental employment and earnings. *Pediatrics*. 2012;129(4):617-23.
412. Norris S, Paré JR, Starky S. Childhood autism in Canada: some issues relating to behavioural intervention. *Bibliothèque du Parlement: Service d'information et de recherche parlementaires*; 2006.
413. Madore O, Paré JR. Programmes Provinciaux et Territoriaux de financement du traitement de l'autisme. *Bibliothèque du Parlement: Service d'information et de recherche parlementaires*; 2006.
414. Ministry of Children and Family Development of British Columbia. Parent's Handbook for Autism Programs. The Province of British Columbia; 2015.
415. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Page d'accueil 2017 [cited February 20 2018]. Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/Pages/accueil.aspx>.
416. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Liste des médicaments assurés 2017 [cited 2018 February 20]. Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/professionnels/professionnels/Pages/liste-medicaments.aspx>.
417. Vérificateur général du Québec, Bédard C, Bégin J, Boutin E, Déry M, Paquette C, et al. Déficience intellectuelle et troubles envahissants du développement. In: *Services de santé et services sociaux*, editor. QUÉBEC: Vérificateur général du Québec; 2013.
418. Ministère de la Santé et de services sociaux (MSSS). Réorganisation du réseau 2015 [updated 12 février 2015; cited 2018 20 February]. Available from: <http://www.msss.gouv.qc.ca/reseau/reorganisation/>.
419. Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Comptes de la santé, 2013-2014 à 2015-2016. Direction de l'organisation des services en déficience et en réadaptation physique. La Direction

des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux. ed. Québec: Gouvernement du Québec; 2016.

420. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Data and Statistics 2017 [cited 2018 20 February]. Available from: <http://www.ramq.gouv.qc.ca/en/data-statistics/Pages/data-statistics.aspx>.

421. Ministère de la Santé et de services sociaux (MSSS). MED-ECHO - Sources de données et métadonnées [cited 2018 20 February]. Available from: <http://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/documentation-sources-de-donnees-et-indicateurs/sources-de-donnees-et-metadonnees/med-echo/>.

422. Perreault S, de Denus S, White M, White-Guay B, Bouvier M, Dorais M, et al. Older adults with heart failure treated with carvedilol, bisoprolol, or metoprolol tartrate: risk of mortality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(1):81-90.

423. Berard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open*. 2017;7(1):e013372.

424. Dragomir A, Rocha J, Vanhuysse M, Cury FL, Kassouf W, Hu J, et al. Treatment patterns and trends in patients dying of prostate cancer in Quebec: a population-based study. *Curr Oncol*. 2017;24(4):240-8.

425. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *Bmj*. 2014;349:g5205.

426. Lachaine J, Lapierre ME, Abdalla N, Rouleau A, Stip E. Impact of switching to long-acting injectable antipsychotics on health services use in the treatment of schizophrenia. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2015;60(3 Suppl 2):S40-7.

427. World Health Organization. Manual of the international statistical classification of diseases, injuries, and causes of death: based on the recommendations of the Ninth Revision Conference, 1975, and adopted by the Twenty-ninth World Health Assembly. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1978.

428. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Rapport annuel de gestion 2016-2017. 2017.

429. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Rapport d'études et statistiques 2016 2016. Available from: https://www4.prod.ramq.gouv.qc.ca/IST/CD/CDF_DifsnInfoStats/CDF1_CnsullInfoStatsCNC_iut/DifsnlInfoStats.aspx?ETAPE_COUR=2&LANGUE=fr-CA.

430. Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: the accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol*. 1995;48(8):999-1009.

431. Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol*. 2004;57(2):131-41.

432. Chen H, Patel A, Sherer J, Aparasu R. The definition and prevalence of pediatric psychotropic polypharmacy. *Psychiatr Serv*. 2011;62(12):1450-5.

433. Mandell DS, Morales KH, Marcus SC, Stahmer AC, Doshi J, Polsky DE. Psychotropic medication use among Medicaid-enrolled children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2008;121(3):e441-8.

434. Coury DL, Anagnostou E, Manning-Courtney P, Reynolds A, Cole L, McCoy R, et al. Use of psychotropic medication in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2012;130 Suppl 2:S69-76.

435. Croteau C, Mottron L, Presse N, Tarride J-E, Dorais M, Perreault S. Increase in psychoactive drug prescriptions in the years following autism spectrum disorder diagnosis: a population-based cohort study. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*. 2017;24(3):19-32.

436. Simoncelli M, Samson J, Bussieres JF, Lacroix J, Dorais M, Battista R, et al. Cost-Consequence Analysis of Nitisinone for Treatment of Tyrosinemia Type I. *Can J Hosp Pharm*. 2015;68(3):210-7.
437. Statistics Canada. Consumer Price Index, health and personal care, by province, CANSIM, table 326-0021 and catalogue nos. 62-001X and 62-010-X. 2015 Ottawa 2015 [cited 2017 29 may]. Available from: <https://www80.statcan.gc.ca/wes-esw3/page1-eng.htm>.
438. Rombach I, Rivero-Arias O, Gray AM, Jenkinson C, Burke O. The current practice of handling and reporting missing outcome data in eight widely used PROMs in RCT publications: a review of the current literature. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2016;25(7):1613-23.
439. Carpenter JR, Kenward MG. *Multiple Imputation and its Application*, 1st ed. . Multiple Imputation and its Application: Chichester: John Wiley & Sons; 2013.
440. Yuan, Y. C. (2010). *Multiple imputation for missing data: Concepts and new development (Version 9.0)*. Rockville, MD: SAS Institute Inc.
441. Essebag V, Platt RW, Abrahamowicz M, Pilote L. Comparison of nested case-control and survival analysis methodologies for analysis of time-dependent exposure. *BMC Med Res Methodol*. 2005;5(1):5.
442. Hruby A, Hu FB. The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(7):673-89.
443. Siddarth D. Risk factors for obesity in children and adults. *J Investig Med*. 2013;61(6):1039-42.
444. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. *PloS one*. 2017;12(1):e0170259.
445. Lubin JH, Gail MH. Biased selection of controls for case-control analyses of cohort studies. *Biometrics*. 1984;40(1):63-75.
446. Moisan J, Turgeon M, Desjardins O, Gregoire JP. Comparative safety of antipsychotics: another look at the risk of diabetes. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2013;58(4):218-24.
447. Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Prospective validation of eight different adherence measures for use with administrative claims data among patients with schizophrenia. *Value Health*. 2009;12(6):989-95.
448. Woods SW. Chlorpromazine equivalent doses for the newer atypical antipsychotics. *The Journal of clinical psychiatry*. 2003;64(6):663-7.
449. Downs J, Hotopf M, Ford T, Simonoff E, Jackson RG, Shetty H, et al. Clinical predictors of antipsychotic use in children and adolescents with autism spectrum disorders: a historical open cohort study using electronic health records. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2016;25(6):649-58.
450. Aman MG, Lam KS, Van Bourgondien ME. Medication patterns in patients with autism: temporal, regional, and demographic influences. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2005;15(1):116-26.
451. Logan SL, Nicholas JS, Carpenter LA, King LB, Garrett-Mayer E, Charles JM. High prescription drug use and associated costs among Medicaid-eligible children with autism spectrum disorders identified by a population-based surveillance network. *Annals of epidemiology*. 2012;22(1):1-8.
452. Fecteau S, Mottron L, Berthiaume C, Burack JA. Developmental changes of autistic symptoms. *Autism : the international journal of research and practice*. 2003;7(3):255-68.
453. Shattuck PT, Seltzer MM, Greenberg JS, Orsmond GI, Bolt D, Kring S, et al. Change in autism symptoms and maladaptive behaviors in adolescents and adults with an autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2007;37(9):1735-47.
454. Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Paediatr Drugs*. 2013;15(3):217-33.

455. Quality AfHRA. Therapies for children with autism spectrum disorders. Comparative Effectiveness Review: Houston, TX: John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science. 2014.
456. Magiati I, Tay XW, Howlin P. Cognitive, language, social and behavioural outcomes in adults with autism spectrum disorders: a systematic review of longitudinal follow-up studies in adulthood. *Clin Psychol Rev.* 2014;34(1):73-86.
457. Khanna R, Jariwala K, West-Strum D. Use and cost of psychotropic drugs among recipients with autism in a state Medicaid fee-for-service programme. *Journal of intellectual disability research : JIDR.* 2013;57(2):161-71.
458. Accordino RE, Kidd C, Politte LC, Henry CA, McDougle CJ. Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(7):937-52.
459. Lake JK, Denton D, Lunsby Y, Shui AM, Veenstra-VanderWeele J, Anagnostou E. Medical Conditions and Demographic, Service and Clinical Factors Associated with Atypical Antipsychotic Medication Use Among Children with An Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders.* 2017;47(5):1391-402.
460. Broder-Fingert S, Brazauskas K, Lindgren K, Iannuzzi D, Van Cleave J. Prevalence of overweight and obesity in a large clinical sample of children with autism. *Acad Pediatr.* 2014;14(4):408-14.
461. Zuckerman KE, Hill AP, Guion K, Voltolina L, Fombonne E. Overweight and obesity: prevalence and correlates in a large clinical sample of children with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders.* 2014;44(7):1708-19.
462. Hill HA, Kleinbaum DG. Bias in Observational Studies. *Encyclopedia of Biostatistics* 2005.
463. Ahrens W, Pigeot I. *Handbook of Epidemiology*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2005.
464. Van den Broeck J, Brestoff JR. *Epidemiology: Principles and Practical Guidelines*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013.
465. Strom BL. Overview of Automated Databases in Pharmacoepidemiology. *Pharmacoepidemiology*: Wiley-Blackwell. 2012:158-62.
466. Strom BL. Canadian Provincial Databases. *Pharmacoepidemiology*: Wiley-Blackwell. 2012:158-62.
467. Suissa S, Garbe E. Primer: administrative health databases in observational studies of drug effects--advantages and disadvantages. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2007;3(12):725-32.
468. Lin KJ, Schneeweiss S. Considerations for the analysis of longitudinal electronic health records linked to claims data to study the effectiveness and safety of drugs. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100(2):147-59.
469. Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(4):323-37.
470. Turgeon M, Tremblay É, Déry N, Guay H. Portrait de l'usage des médicaments chez les enfants et les adolescents ayant reçu un diagnostic de troubles du spectre de l'autisme couverts par le régime public d'assurance médicaments. *Une.* 2014.
471. Mandell DS, Morales KH, Xie M, Lawer LJ, Stahmer AC, Marcus SC. Age of diagnosis among Medicaid-enrolled children with autism, 2001-2004. *Psychiatr Serv.* 2010;61(8):822-9.
472. Blais L, Lemiere C, Menzies D, Berbiche D. Validity of asthma diagnoses recorded in the Medical Services database of Quebec. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(4):245-52.
473. Lacasse A, Ware MA, Dorais M, Lanctot H, Choiniere M. Is the Quebec provincial administrative database a valid source for research on chronic non-cancer pain? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(9):980-90.
474. Durand M, Wang Y, Venne F, Leloirier J, Tremblay CL, Abrahamowicz M. Diagnostic accuracy of algorithms to identify hepatitis C status, AIDS status, alcohol consumption and illicit drug use among

- patients living with HIV in an administrative healthcare database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24(9):943-50.
475. Régie de l'Assurance Maladie du Québec. Vérification des services facturés à la Régie 2018 [cited 2018 14 April].
476. Guidance document for the costing of health care resources in the Canadian setting. Ottawa: CADTH: 2016.
477. Caplan EO, Kamble PS, Harvey RA, Smolarz BG, Renda A, Bouchard JR, et al. Positive predictive value between medical-chart body-mass-index category and obesity versus codes in a claims-data warehouse. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(1):117-21.
478. Lau EC, Son MS, Mossad D, Toossi N, Johanson NA, Gonzalez MH, et al. The Validity of Administrative BMI Data in Total Joint Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty.* 2015;30(10):1683-7.
479. McLynn RP, Geddes BJ, Cui JJ, Ondeck NT, Bovonratwet P, Shultz BN, et al. Inaccuracies in ICD Coding for Obesity Would Be Expected to Bias Administrative Database Spine Studies Toward Overestimating the Impact of Obesity on Perioperative Adverse Outcomes. *Spine.* 2018;43(7):526-32.
480. Egan AM, Dreyer ML, Odar CC, Beckwith M, Garrison CB. Obesity in young children with autism spectrum disorders: prevalence and associated factors. *Child Obes.* 2013;9(2):125-31.
481. Zito JM, Safer DJ, Berg LTWdJ-vd, Janhsen K, Fegert JM, Gardner JF, et al. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health.* 2008;2:26-.
482. Hedeker, D.; Gibbons, RD. *Longitudinal Data Analysis.* John Wiley & Sons; Hoboken, NJ: 2006.
483. Byrne BM, Crombie G (2003) Modeling and testing change: An introduction to the latent growth curve model. *Understanding Statistics 2:* 177–203.
484. Collet JP, Schaubel D, Hanley J, Sharpe C, Boivin JF. Controlling confounding when studying large pharmacoepidemiologic databases: a case study of the two-stage sampling design. *Epidemiology.* 1998;9(3):309-15.
485. Schaubel D, Hanley J, Collet JP, Bolvin JF, Sharpe C, Morrison HI, et al. Two-stage sampling for etiologic studies. Sample size and power. *American journal of epidemiology.* 1997;146(5):450-8.
486. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Un geste porteur d'avenir. Des services aux personnes présentant un trouble envahissant du développement, à leurs familles et à leurs proches. . Québec: La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux; 2003.
487. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Des actions structurantes pour les personnes et leur famille - Plan d'action sur le trouble du spectre de l'autisme 2017-2022. La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux ed. Québec2017.
488. Gouvernement du Québec. Plan d'action sur le trouble du spectre de l'autisme 2017-2022 - Plus de services pour mieux soutenir les personnes et les familles touchées par le trouble du spectre de l'autisme. Québec2017 [updated 23 Mars 2017 cited 2017 Avril]. Available from: <http://www.fili-information.gouv.qc.ca/Pages/Article.aspx?aiguillage=diffuseurs&type=1&listeDiff=56&lang=en&idArticle=2503214921>.
489. Protecteur du citoyen. L'accès, la continuité et la complémentarité des services pour les jeunes (0-18 ans) présentant une déficience intellectuelle ou un trouble du spectre de l'autisme. Québec: Protecteur du citoyen; 2015.
490. Senechal C, Fontaine C, Larivee S, Legault F. [Integration in the workforce of Quebec of adults living with Autism Spectrum Disorder or Asperger Syndrome]. *Sante Ment Que.* 2011;36(1):181-99.
491. Shekunov J, Wozniak J, Conroy K, Pinsky E, Fitzgerald M, de Leon MF, et al. Prescribing Patterns in a Psychiatrically Referred Sample of Youth With Autism Spectrum Disorder. *The Journal of clinical psychiatry.* 2017;78(9):e1276-e83.

492. Rezaei M, Moradi A, Tehrani-Doost M, Hassanabadi H, Khosroabadi R. Effects of Combining Medication and Pivotal Response Treatment on Aberrant Behavior in Children with Autism Spectrum Disorder. *Children* (Basel, Switzerland). 2018;5(2).
493. Aman MG, McDougle CJ, Scahill L, Handen B, Arnold LE, Johnson C, et al. Medication and parent training in children with pervasive developmental disorders and serious behavior problems: results from a randomized clinical trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2009;48(12):1143-54.
494. Wink LK, Pedapati EV, Adams R, Erickson CA, Pedersen KA, Morrow EM, et al. Characterization of Medication Use in a Multicenter Sample of Pediatric Inpatients with Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2017.
495. Wink LK, Adams R, Pedapati EV, Dominick KC, Fox E, Buck C, et al. Brief Report: Metformin for Antipsychotic-Induced Weight Gain in Youth with Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2017;47(7):2290-4.
496. Piccininni C, Bisnaire L, Penner M. Cost-effectiveness of Wait Time Reduction for Intensive Behavioral Intervention Services in Ontario, Canada. *JAMA Pediatr*. 2017;171(1):23-30.
497. Penner M, Rayar M, Bashir N, Roberts SW, Hancock-Howard RL, Coyte PC. Cost-Effectiveness Analysis Comparing Pre-diagnosis Autism Spectrum Disorder (ASD)-Targeted Intervention with Ontario's Autism Intervention Program. *Journal of autism and developmental disorders*. 2015;45(9):2833-47.
498. Motiwala SS, Gupta S, Lilly MB, Ungar WJ, Coyte PC. The cost-effectiveness of expanding intensive behavioural intervention to all autistic children in Ontario: in the past year, several court cases have been brought against provincial governments to increase funding for Intensive Behavioural Intervention (IBI). This economic evaluation examines the costs and consequences of expanding an IBI program. *Healthc Policy*. 2006;1(2):135-51.
499. Penner M. Cost Effectiveness of Wait Time Reduction in Behavioral Interventions for Autism-Reply. *JAMA Pediatr*. 2017;171(6):600.
500. Kirkham P. 'The line between intervention and abuse'—autism and applied behaviour analysis. *History of the Human Sciences*. 2017;30(2):107-26.
501. Collins LM, Nahum-Shani I, Almirall D. Optimization of behavioral dynamic treatment regimens based on the sequential, multiple assignment, randomized trial (SMART). *Clin Trials*. 2014;11(4):426-34.
502. Lu X, Nahum-Shani I, Kasari C, Lynch KG, Oslin DW, Pelham WE, et al. Comparing dynamic treatment regimes using repeated-measures outcomes: modeling considerations in SMART studies. *Stat Med*. 2016;35(10):1595-615.
503. Vivanti G, Kasari C, Green J, Mandell D, Maye M, Hudry K. Implementing and evaluating early intervention for children with autism: Where are the gaps and what should we do? *Autism Res*. 2018;11(1):16-23.
504. Green J, Garg S. Annual Research Review: The state of autism intervention science: progress, target psychological and biological mechanisms and future prospects. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2018;59(4):424-43.
505. Al-Jawahiri R, Milne E. Resources available for autism research in the big data era: a systematic review. *PeerJ*. 2017;5:e2880.
506. Ho HH, Eaves LC, Peabody D. Nutrient intake and obesity in children with autism. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*. 1997;12(3):187-92.
507. Whiteley P, Dodou K, Todd L, Shattock P. Body mass index of children from the United Kingdom diagnosed with pervasive developmental disorders. *Pediatr Int*. 2004;46(5):531-3.

508. Curtin C, Bandini LG, Perrin EC, Tybor DJ, Must A. Prevalence of overweight in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorders: a chart review. *BMC pediatrics*. 2005;5:48.
509. Xiong N, Ji C, Li Y, He Z, Bo H, Zhao Y. The physical status of children with autism in China. *Research in developmental disabilities*. 2009;30(1):70-6.
510. Chen AY, Kim SE, Houtrow AJ, Newacheck PW. Prevalence of obesity among children with chronic conditions. *Obesity (Silver Spring)*. 2010;18(1):210-3.
511. Rimmer JH, Yamaki K, Lowry BM, Wang E, Vogel LC. Obesity and obesity-related secondary conditions in adolescents with intellectual/developmental disabilities. *Journal of intellectual disability research : JIDR*. 2010;54(9):787-94.
512. Xia W, Zhou Y, Sun C, Wang J, Wu L. A preliminary study on nutritional status and intake in Chinese children with autism. *Eur J Pediatr*. 2010;169(10):1201-6.
513. Evans EW, Must A, Anderson SE, Curtin C, Scampini R, Maslin M, et al. Dietary Patterns and Body Mass Index in Children with Autism and Typically Developing Children. *Research in autism spectrum disorders*. 2012;6(1):399-405.
514. Hyman SL, Stewart PA, Schmidt B, Cain U, Lemcke N, Foley JT, et al. Nutrient intake from food in children with autism. *Pediatrics*. 2012;130 Suppl 2:S145-53.
515. Memari AH, Kordi R, Ziaee V, Mirfazeli FS, Setoodeh MS. Weight status in Iranian children with autism spectrum disorders: Investigation of underweight, overweight and obesity. *Research in autism spectrum disorders*. 2012;6(1):234-9.
516. Bandini LG, Gleason J, Curtin C, Lividini K, Anderson SE, Cermak SA, et al. Comparison of physical activity between children with autism spectrum disorders and typically developing children. *Autism : the international journal of research and practice*. 2013;17(1):44-54.
517. Bicer AH, Alsaffar AA. Body mass index, dietary intake and feeding problems of Turkish children with autism spectrum disorder (ASD). *Research in developmental disabilities*. 2013;34(11):3978-87.
518. Must A, Phillips SM, Curtin C, Anderson SE, Maslin M, Lividini K, et al. Comparison of sedentary behaviors between children with autism spectrum disorders and typically developing children. *Autism : the international journal of research and practice*. 2014;18(4):376-84.
519. Phillips KL, Schieve LA, Visser S, Boulet S, Sharma AJ, Kogan MD, et al. Prevalence and impact of unhealthy weight in a national sample of US adolescents with autism and other learning and behavioral disabilities. *Matern Child Health J*. 2014;18(8):1964-75.
520. Attlee A, Kassem H, Hashim M, Obaid RS. Physical Status and Feeding Behavior of Children with Autism. *Indian J Pediatr*. 2015;82(8):682-7.
521. Dreyer Gillette ML, Borner KB, Nadler CB, Poppert KM, Odar Stough C, Swinburne Romine R, et al. Prevalence and Health Correlates of Overweight and Obesity in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2015;36(7):489-96.
522. Kral TV, Souders MC, Tompkins VH, Remiker AM, Eriksen WT, Pinto-Martin JA. Child Eating Behaviors and Caregiver Feeding Practices in Children with Autism Spectrum Disorders. *Public Health Nurs*. 2015;32(5):488-97.
523. Mari-Bauset S, Llopis-Gonzalez A, Zazpe-Garcia I, Mari-Sanchis A, Morales-Suarez-Varela M. Nutritional status of children with autism spectrum disorders (ASDs): a case-control study. *Journal of autism and developmental disorders*. 2015;45(1):203-12.
524. Shmaya Y, Eilat-Adar S, Leitner Y, Reif S, Gabis L. Nutritional deficiencies and overweight prevalence among children with autism spectrum disorder. *Research in developmental disabilities*. 2015;38:1-6.

525. Castro K, Faccioli LS, Baronio D, Gottfried C, Perry IS, Riesgo R. Feeding behavior and dietary intake of male children and adolescents with autism spectrum disorder: A case-control study. *Int J Dev Neurosci*. 2016;53:68-74.
526. Kummer A, Barbosa IG, Rodrigues DH, Rocha NP, Rafael Mda S, Pfeilsticker L, et al. [Frequency of overweight and obesity in children and adolescents with autism and attention deficit/hyperactivity disorder]. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(1):71-7.
527. Lawson LM, Foster L. Sensory Patterns, Obesity, and Physical Activity Participation of Children With Autism Spectrum Disorder. *Am J Occup Ther*. 2016;70(5):7005180070p1-8.
528. Liu X, Liu J, Xiong X, Yang T, Hou N, Liang X, et al. Correlation between Nutrition and Symptoms: Nutritional Survey of Children with Autism Spectrum Disorder in Chongqing, China. *Nutrients*. 2016;8(5).
529. Polfuss M, Johnson N, Bonis SA, Hovis SL, Apollon F, Sawin KJ. Autism Spectrum Disorder and the Child's Weight-Related Behaviors: A Parents' Perspective. *J Pediatr Nurs*. 2016;31(6):598-607.
530. Scahill L, Jeon S, Boorin SJ, McDougle CJ, Aman MG, Dziura J, et al. Weight Gain and Metabolic Consequences of Risperidone in Young Children With Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2016;55(5):415-23.
531. Barnhill K, Gutierrez A, Ghossainy M, Mareidya Z, Marti CN, Hewitson L. Growth status of children with autism spectrum disorder: a case-control study. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30(1):59-65.
532. Criado KK, Sharp WG, McCracken CE, De Vinck-Baroody O, Dong L, Aman MG, et al. Overweight and obese status in children with autism spectrum disorder and disruptive behavior. *Autism : the international journal of research and practice*. 2017;1362361316683888.
533. Healy S, Haegele JA, Grenier M, Garcia JM. Physical Activity, Screen-Time Behavior, and Obesity Among 13-Year Olds in Ireland with and without Autism Spectrum Disorder. *Journal of autism and developmental disorders*. 2017;47(1):49-57.
534. Meguid NA, Nashaat NH, Hashem HS, Khalil MM. Frequency of risk factors and coexisting abnormalities in a population of Egyptian children with autism spectrum disorder. *Asian J Psychiatr*. 2018;32:54-8.
535. Bachmann CJ, Manthey T, Kamp-Becker I, Glaeske G, Hoffmann F. Psychopharmacological treatment in children and adolescents with autism spectrum disorders in Germany. *Research in developmental disabilities*. 2013;34(9):2551-63.
536. Ardhanareeswaran K. Diphenhydramine HCl. *Journal of the American Medical Association*. 2015;177(10):665-70.
537. Oswald DP, Sonenklar NA. Medication use among children with autism spectrum disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2007;17(3):348-55.
538. Green VA, Pituch KA, Itchon J, Choi A, O'Reilly M, Sigafos J. Internet survey of treatments used by parents of children with autism. *Research in developmental disabilities*. 2006;27(1):70-84.
539. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician*. 2010;81(5):617-22.
540. Aman MG, Lam KS, Collier-Crespin A. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines among individuals with autism in the Autism Society of Ohio. *Journal of autism and developmental disorders*. 2003;33(5):527-34.
541. Witwer A, Lecavalier L. Treatment incidence and patterns in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2005;15(4):671-81.
542. Wynn T, Brunetti S. Compounding naltrexone for the treatment of autism. *Int J Pharm Compd*. 2009;13(4):296-9.

543. Vehling L, Brownell M, Kaufert J, Nickel N, Alessi-Severini S. Children with autism spectrum disorder in Manitoba: prevalence, population characteristics and psychotropic medication use. *Health Promotion & Chronic Disease Prevention in Canada: Research, Policy & Practice*. 2016;36(11).
544. Konstantareas M, Homatidis S, Cesaroni L. Brief report: variables related to parental choice to medicate their autistic children. *Journal of autism and developmental disorders*. 1995;25(4):443-52.
545. Kielinen M, Linna SL, Moilanen I. Some aspects of treatment and habilitation of children and adolescents with autistic disorder in Northern-Finland. *Int J Circumpolar Health*. 2002;61 Suppl 2:69-79.
546. de Bildt A, Mulder EJ, Scheers T, Minderaa RB, Tobi H. Pervasive developmental disorder, behavior problems, and psychotropic drug use in children and adolescents with mental retardation. *Pediatrics*. 2006;118(6):e1860-6.
547. Goin-Kochel RP, Myers BJ, Mackintosh VH. Parental reports on the use of treatments and therapies for children with autism spectrum disorders. *Research in autism spectrum disorders*. 2007;1(3):195-209.
548. Al-Salehi SM, Al-Hifthy EH, Ghaziuddin M. Autism in Saudi Arabia: presentation, clinical correlates and comorbidity. *Transcult Psychiatry*. 2009;46(2):340-7.
549. Gerhard T, Chavez B, Olfson M, Crystal S. National patterns in the outpatient pharmacological management of children and adolescents with autism spectrum disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29(3):307-10.
550. Rubin DM, Feudtner C, Localio R, Mandell DS. State variation in psychotropic medication use by foster care children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*. 2009;124(2):e305-12.
551. Rosenberg RE, Mandell DS, Farmer JE, Law JK, Marvin AR, Law PA. Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders enrolled in a national registry, 2007-2008. *Journal of autism and developmental disorders*. 2010;40(3):342-51.
552. Frazier TW, Shattuck PT, Narendorf SC, Cooper BP, Wagner M, Spitznagel EL. Prevalence and correlates of psychotropic medication use in adolescents with an autism spectrum disorder with and without caregiver-reported attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2011;21(6):571-9.
553. Matone M, Localio R, Huang YS, dosReis S, Feudtner C, Rubin D. The relationship between mental health diagnosis and treatment with second-generation antipsychotics over time: a national study of U.S. Medicaid-enrolled children. *Health Serv Res*. 2012;47(5):1836-60.
554. Memari AH, Ziaee V, Beygi S, Moshayedi P, Mirfazeli FS. Overuse of psychotropic medications among children and adolescents with autism spectrum disorders: perspective from a developing country. *Research in developmental disabilities*. 2012;33(2):563-9.
555. Stein BD, Sorbero MJ, Goswami U, Schuster J, Leslie DL. Impact of a private health insurance mandate on public sector autism service use in Pennsylvania. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2012;51(8):771-9.
556. Williams PG, Woods C, Stevenson M, Davis DW, Radmacher P, Smith M. Psychotropic medication use in children with autism in the Kentucky Medicaid population. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012;51(10):923-7.
557. Dalsgaard S, Nielsen HS, Simonsen M. Five-fold increase in national prevalence rates of attention-deficit/hyperactivity disorder medications for children and adolescents with autism spectrum disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, and other psychiatric disorders: a Danish register-based study. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2013;23(7):432-9.
558. Lopata C, Toomey JA, Fox JD, Thomeer ML, Volker MA, Lee GK. Prevalence and Predictors of Psychotropic Use in Children with High-Functioning ASDs. *Autism Res Treat*. 2013;2013:384527.

559. Louw KA, Bentley J, Sorsdahl K, Adnams CM. Prevalence and patterns of medication use in children and adolescents with autism spectrum disorders in the Western Cape, South Africa. *J Child Adolesc Ment Health*. 2013;25(1):69-79.
560. Perumal N, Balan N, Stanfield A. Psychopharmacology in children with intellectual disability and autism—a cross-sectional analysis (2010). *International Journal of Developmental Disabilities*. 2013;59(1):11-9.
561. Tureck K, Matson JL, Beighley JS. An investigation of self-injurious behaviors in adults with severe intellectual disabilities. *Research in developmental disabilities*. 2013;34(9):2469-74.
562. Hill AP, Zuckerman KE, Hagen AD, Kriz DJ, Duvall SW, van Santen J, et al. Aggressive Behavior Problems in Children with Autism Spectrum Disorders: Prevalence and Correlates in a Large Clinical Sample. *Research in autism spectrum disorders*. 2014;8(9):1121-33.
563. Mire SS, Nowell KP, Kubiszyn T, Goin-Kochel RP. Psychotropic medication use among children with autism spectrum disorders within the Simons Simplex Collection: are core features of autism spectrum disorder related? *Autism : the international journal of research and practice*. 2014;18(8):933-42.
564. Logan SL, Carpenter L, Leslie RS, Garrett-Mayer E, Hunt KJ, Charles J, et al. Aberrant Behaviors and Co-occurring Conditions as Predictors of Psychotropic Polypharmacy among Children with Autism Spectrum Disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2015;25(4):323-36.
565. Mire SS, Raff NS, Brewton CM, Goin-Kochel RP. Age-related trends in treatment use for children with autism spectrum disorder. *Research in autism spectrum disorders*. 2015;15:29-41.
566. Sullivan AL, Sadeh S. Psychopharmacological treatment among adolescents with disabilities: Prevalence and predictors in a nationally representative sample. *Sch Psychol Q*. 2015;30(3):443-55.
567. Zuckerman KE, Lindly OJ, Sinche BK, Nicolaidis C. Parent health beliefs, social determinants of health, and child health services utilization among U.S. school-age children with autism. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2015;36(3):146-57.
568. Birch RC, Foley KR, Pollack A, Britt H, Lennox N, Trollor JN. Problems managed and medications prescribed during encounters with people with autism spectrum disorder in Australian general practice. *Autism : the international journal of research and practice*. 2017;1362361317714588.
569. Hong M, Lee SY, Han J, Park JC, Lee YJ, Hwangbo R, et al. Prescription Trends of Psychotropics in Children and Adolescents with Autism Based on Nationwide Health Insurance Data. *J Korean Med Sci*. 2017;32(10):1687-93.
570. Jackel C, Shults J, Wiley S, Meinzen-Derr J, Augustyn M, Blum N. Factors Associated with Developmental Behavioral Pediatricians Prescribing Psychotropic Medication to Children with Autism Spectrum Disorder: A Study of Three DBPNet Sites. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*. 2017;38(8):584-92.
571. Kamimura-Nishimura K, Froehlich T, Chirdkiatgumchai V, Adams R, Fredstrom B, Manning P. Autism spectrum disorders and their treatment with psychotropic medications in a nationally representative outpatient sample: 1994-2009. *Annals of epidemiology*. 2017;27(7):448-53 e1.
572. Candon MK, Barry CL, Epstein AJ, Marcus SC, Kennedy-Hendricks A, Xie M, et al. The Differential Effects of Insurance Mandates on Health Care Spending for Children's Autism Spectrum Disorder. *Med Care*. 2018;56(3):228-32.
573. Meiri G, Azoulay H, Menashe I. Characteristics Associated with Drug Prescription and Compliance Among Young Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2018;Published Online: 21 Dec 2017.

574. Aman MG, Van Bourgondien ME, Wolford PL, Sarpahre G. Psychotropic and anticonvulsant drugs in subjects with autism: prevalence and patterns of use. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1995;34(12):1672-81.
575. Gralton EJ, James DH, Lindsey MP. Antipsychotic medication, psychiatric diagnosis and children with intellectual disability: a 12-year follow-up study. *Journal of intellectual disability research : JIDR*. 1998;42 (Pt 1):49-57.
576. Martin A, Scahill L, Klin A, Volkmar FR. Higher-functioning pervasive developmental disorders: rates and patterns of psychotropic drug use. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 1999;38(7):923-31.
577. Langworthy-Lam KS, Aman MG, Van Bourgondien ME. Prevalence and patterns of use of psychoactive medicines in individuals with autism in the Autism Society of North Carolina. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2002;12(4):311-21.
578. Morgan CN, Roy M, Chance P. Psychiatric comorbidity and medication use in autism: A community survey. *The Psychiatrist*. 2003;27(10):378-81.
579. Baghdadli A, Gonner V, Valancogne F, Aussilloux C. [Descriptive study of psychotropic use in the 20-35 age adults with autism in Languedoc-Roussillon]. *Encephale*. 2005;31(3):302-8.
580. Tsiouris JA, Kim SY, Brown WT, Pettinger J, Cohen IL. Prevalence of psychotropic drug use in adults with intellectual disability: positive and negative findings from a large scale study. *Journal of autism and developmental disorders*. 2013;43(3):719-31.
581. Lake JK, Weiss JA, Dergal J, Lunskey Y. Child, parent, and service predictors of psychotropic polypharmacy among adolescents and young adults with an autism spectrum disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2014;24(9):486-93.
582. Lake JK, Vogan V, Sawyer A, Weiss JA, Lunskey Y. Psychotropic medication use among adolescents and young adults with an autism spectrum disorder: parent views about medication use and healthcare services. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2015;25(3):260-8.
583. Wink LK, Pedapati EV, Horn PS, McDougle CJ, Erickson CA. Multiple Antipsychotic Medication Use in Autism Spectrum Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*. 2017;27(1):91-4.